



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

**VOL 87 SUPLEMENTO 5
DICIEMBRE 2019**

Consenso de Cardio-Oncología

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

CONSENSO DE CARDIO-ONCOLOGÍA

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

2019

Director: Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Secretario: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Vocales

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Sejjo

Dr. Mario Cesar Spennato^{MTSAC}

Comité Asesor

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

CONSENSO DE CARDIO-ONCOLOGÍA

Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer

Coordinador

Dr. Jorge Lax^{MTSAC}

Comite Revisor

Dr. Daniel Piñeiro, Dr. Marcelo Zylberman

Comité de Redacción

Dra. Luisina Aballay
Dr. Sergio Baratta^{MTSAC}
Dra. Alejandra Bermann
Dr. Leonardo Celano^{MTSAC}
Dra. Carolina Chacon
Dr. Daniel Dávalos^{MTSAC}
Dr. Horacio Di Fonzo
Dra. María Jimena Gambarte
Dr. Carlos Labadet^{MTSAC}
Dra. Cecilia López
Dr. Federico Losco
Dra. Silvia Makhoul^{MTSAC}
Dr. Marcelo Melero
Dr. Pedro Mollón^{MTSAC}
Dra. Karina Palacios
Dra. Luisa Rafailovici
Dr. Daniel Santos^{MTSAC}
Dr. Patricio Servienti
Dra. María Estela Tettamanti
Dra. Natalia Zareba



Índice

1. Introducción	1
2. Fármacos cardiotóxicos en oncología	2
2.1. Antraciclinas y antraquinonas	2
2.2. Drogas antitubulina	8
2.3. Antimetabolitos	8
2.4. Agentes alquilantes	9
2.5. Agentes biológicos	10
2.5.1. Anticuerpos monoclonales	10
2.5.1.1. Anticuerpos monoclonales anti-Her 2	10
2.5.1.2. Anticuerpos monoclonales anti-VEGF	12
2.5.1.3. Anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), anti- IgG1 (alantuzumab)	13
2.6. Anticuerpos contra check points Inmunes (inmunoterapia/inhibidores de check points inmunes ICI)	13
2.7. Terapias dirigidas contra blancos moleculares: inhibidores de las quinasas celulares	14
2.8. Inhibidores de la histona desacetilasa	17
2.9. Antiangiogénicos orales	17
2.10. Inductores de diferenciación y/o de apoptosis	17
2.11. Agentes hormonales (antiestrógenos e inhibidores de aromatasa)	18
2.12. Inhibidores de ciclina	8
2.13. Agentes hormonales (antiandrógenos)	18
2.14. Inhibidores de PARP	19
2.15. Inhibidores de proteosoma	19
3. Radioterapia y cardiotoxicidad	24
3.1. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la toxicidad cardiovascular asociada con la radioterapia	27
3.2. Dispositivos cardíacos y radioterapia	29
4. Disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer	31
4.1. Incidencia y formas de presentación según los fármacos	32
4.1.1. Antraciclinas	32
4.1.2. Anticuerpos monoclonales	33
4.1.3. Otras quimioterapias y su potencial cardiotóxico	34
4.1.4. Estratificación de riesgo para el desarrollo de DVATC	34
4.2. Diagnóstico	34
4.2.1. Imágenes	35
4.2.2. Biomarcadores	35
4.2.2.1. Troponinas	35
4.2.2.2. Péptidos natriuréticos	37
4.2.3. Biopsia endomiocárdica	37
4.2.4. Evaluación cardiovascular basal y seguimiento durante el tratamiento antineoplásico	37
4.3. Prevención del desarrollo de la DVATC	38
4.3.1. Recomendaciones para la prevención del desarrollo de la DVATC y la insuficiencia cardíaca	41
4.4. Tratamiento	41
4.4.1. Recomendaciones para el tratamiento de la DVATC y la insuficiencia cardíaca	42
5. Isquemia miocárdica	45

5.1.	Incidencia.....	46
5.2.	Fisiopatología.....	47
5.3.	Prevención.....	47
5.4.	Diagnóstico.....	48
5.5.	Tratamiento.....	48
5.5.1.	Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico.....	49
6.	Hipertensión arterial.....	55
6.1.	Efectos cardiovasculares de los inhibidores de la angiogénesis.....	55
6.2.	Hipertensión arterial asociada con agentes alquilantes.....	57
6.3.	Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico.....	57
6.4.	Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico.....	58
7.	Tromboembolia venosa.....	60
7.1.	Trombosis venosa profunda de los miembros superiores asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer.....	61
7.1.1.	Prevención de la trombosis venosa profunda de los miembros Superiores asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer.....	62
7.1.1.1.	Recomendaciones para la prevención de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer.....	62
7.1.2.	Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer.....	62
7.1.3.	Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer.....	64
7.2.	Prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico.....	64
7.2.1.	Recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben un tratamiento antineoplásico.....	65
7.3.	Prevención primaria de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer que deben ser internados.....	65
7.3.1.	Recomendaciones para la prevención primaria de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer que deben ser internados.....	67
7.4.	Diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer.....	67
7.4.1.	Diagnóstico de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer.....	67
7.4.2.	Tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer....	68
7.4.2.1.	Recomendaciones para el tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer.....	70
8.	Trombosis arterial.....	75
8.1.	Incidencia.....	76
8.2.	Fisiopatología.....	77
8.3.	Diagnóstico.....	77
8.4.	Prevención.....	77
9.	Arritmias y qt prolongado.....	78
10.	Valvulopatías.....	85
11.	Afección pericárdica.....	85
12.	Hipertensión pulmonar secundaria a cardiotoxicidad.....	86

Consenso de Cardio-Oncología

CONSENSO DE DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA CARDIOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER

INTRODUCCIÓN

En la medida en que las estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas logran sus objetivos y existe una mayor expectativa de vida, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer pasan a ser las causas principales de mortalidad. En la Argentina, el cáncer es responsable de 143 muertes/100.000 habitantes, una cifra que, en menores de 70 años, llega a 75 muertes/100.000 habitantes y 997 años potenciales de vida perdidos/100.000 habitantes (1,2). Sobre la base de datos provenientes de los Registros de Cáncer de Base Poblacional de nuestro país se estima una incidencia de 269 casos nuevos de cáncer por año por cada 100.000 varones y 290 por cada 100.000 mujeres, cifra que nos posiciona dentro de los países del mundo con incidencia de cáncer alta (rango + 245,6 por 100.000 habitantes), ubicándola a su vez en el séptimo lugar en Latinoamérica. Esta estimación corresponde a más de 125.000 casos nuevos de cáncer en ambos sexos por año (3).

Al mismo tiempo ha habido un importante progreso en la oncología como diagnóstico precoz, tratamiento y mejoría de la sobrevida a partir del uso de tratamientos antineoplásicos combinados. Paralelamente se han incrementado los efectos adversos cardiológicos inmediatos y tardíos de dichos tratamientos, que van desde la insuficiencia cardíaca hasta el espasmo coronario, enfermedad microvascular, isquemia originada en arterias coronarias epicárdicas, hipertensión arterial, alteraciones de la coagulación con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, compromiso pericárdico o valvular, prolongación del segmento QT y arritmias.

La mejoría en la sobrevida de los pacientes tratados por cáncer hace que actualmente nos encontremos frente a una población que se transforma en portadora de una patología cardiológica crónica. En el pasado, esto era menos manifiesto, ya que la expectativa de vida de los pacientes con enfermedad oncológica era lo suficientemente corta como para impedir que las complicaciones cardiovasculares de la etapa crónica fueran evidentes. Más aún, en la actualidad, el riesgo de mortalidad cardiovascular puede incluso superar al riesgo de recurrencia tumoral (4,5) y, en niños sobrevivientes de cáncer, la mortalidad de causa cardíaca puede aumentar hasta 8 veces (6). Al mismo tiempo, la mayor edad agrega los efectos que los factores de riesgo clásicos tienen sobre esta población.

Este trasfondo clínico hace que la cardiotoxicidad derivada del tratamiento oncológico (quimioterapia y radioterapia) se transforme en una de sus principales complicaciones, por lo cual una respuesta interdisciplinaria que asocie el conocimiento de los oncólogos e internistas al de los cardiólogos será cada vez más necesaria para el mejor manejo de una población crónica en crecimiento constante. Es por ello que el desarrollo de esta guía debería servir para difundir las mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento de tales pacientes, unificar criterios y conductas, racionalizar los recursos diagnósticos y terapéuticos, enfatizar el valor de las guías como fuente de educación y promover el intercambio de información y experiencia entre la cardiología, la oncología y la medicina interna. A su vez, los criterios aquí propuestos no deben ser interpretados en forma dogmática sino de un modo flexible, capaz de adaptarse a las condiciones actuales de la salud y a la disposición de recursos, que es distinta para cada región y estamento social de nuestro país.

Desde el punto de vista metodológico se integró un grupo de trabajo para abarcar cada uno de los temas específicos en los que fue dividido el Consenso. Todos los integrantes tuvieron acceso a la revisión del documento, con lo cual se buscó uniformar criterios y reducir discordancias. Para determinar la clase de recomendación lograda en este Consenso se utilizó la siguiente clasificación:

- Clase I: condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo. Una indicación de clase I no significa que el procedimiento sea el único aceptable.
- Clase II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
 - IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.
 - IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- Clase III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

En lo referente al nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada, se utilizó el siguiente esquema:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos controlados y con asignación aleatoria o metanálisis. Implica la presencia de múltiples grupos de población en riesgo (3 a 5) analizadas. Consistencia general en la dirección y la magnitud del efecto.

- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico controlado y con asignación aleatoria o de grandes estudios sin asignación aleatoria. Los grupos de población en riesgo evaluados son más limitados (2 o 3).
- Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, o retrospectivos o bien de registros.

El Consenso anterior presentado en el año 2013 ha tenido una repercusión importante y contribuido a la difusión de un tema que recién se iba introduciendo en nuestro medio. Los seis años transcurridos desde entonces han visto la aparición de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer con potenciales efectos adversos y cambios en el conocimiento y la forma de manejo de los pacientes que hacen necesaria esta actualización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Health situation in the Americas: basic indicators 2011. Pan American Health Organization/World Health Organization Regional Health Observatory, 2011. www.paho.org/rho.
2. Primer reporte de vigilancia de enfermedades no transmisibles 2011. Grupo ad hoc de vigilancia de enfermedades no transmisibles/Comisión de vigilancia en salud/ Mercosur.
3. Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) www.msal.gor.ar
4. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
5. Hanrahan EO, González-Angulo AM, Giordano SH. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952-60.
6. Mertens AC, Yasul Y, Neglia JP. Late mortality experience in five year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.

2. FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS EN ONCOLOGÍA

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo elevado de desarrollo de eventos cardiovasculares, ya sea por la evolución de su neoplasia, por las comorbilidades vinculadas con su estilo de vida (tabaco, alcohol, sedentarismo, obesidad y otros), o por los efectos tóxicos asociados con las terapias antineoplásicas y de soporte. La lista de los fármacos cardiotoxicos que puede recibir un paciente oncológico es muy extensa, pero la frecuencia y la relevancia clínica de los eventos adversos cardiovasculares exhiben amplia variabilidad. En esta sección se brinda un enfoque del mecanismo de los fármacos potencialmente cardiotoxicos (drogas y agentes biológicos) utilizados, tanto para tratar la neoplasia como para brindar protección o atenuación de la toxicidad (soporte) en pacientes adultos. Cabe recordar que algunos fármacos presentan múltiples mecanismos de cardiotoxicidad (no siempre bien delineados o comprendidos) y que estos no necesariamente coinciden con los mecanismos postulados como responsables de su acción antineoplásica (Tablas 2.1 y 2.2).

2.1. Antraciclinas y antraquinonas

El uso clínico de las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina y doxorubicina liposomal pegilada) y de antraquinonas (mitoxantrona) se asocia con un espectro de cardiotoxicidad aguda y crónica (1). La forma aguda se presenta con taquiarritmias, miocarditis con pericarditis o sin ella y, raramente, muerte súbita. Puede evolucionar con insuficiencia cardíaca. La forma crónica es la más conocida y corresponde a una miocardiopatía dilatada (Tabla 2.3). La incidencia de cardiotoxicidad crónica depende de la dosis acumulativa de la antraciclina utilizada, que es sustancialmente menor para la formulación liposomal (2), y del uso o no de radioterapia sobre el área cardíaca (3). Adicionalmente, el empleo simultáneo de otras drogas antineoplásicas (paclitaxel, trastuzumab) incrementa su riesgo. Se ha estimado en un 5% el riesgo de cardiotoxicidad crónica luego de una dosis acumulativa de 400 a 450 mg/m² de doxorubicina, y luego de 900 mg/m² de daunorubicina, o bien de 800 a 935 mg/m² de epirubicina y de 223 mg/m² de idarubicina. La lista de factores que incrementan el riesgo cardiotoxico incluye, además de la radioterapia mediastínica o sobre el área cardíaca, la edad (> 70 o < 15 años) y, en grado variable, la presencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria y patología valvular o miocárdica preexistente. Adicionalmente, el uso combinado de antraciclinas en forma simultánea con los anticuerpos monoclonales trastuzumab y pertuzumab incrementa en forma prohibitiva el riesgo de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que se considera contraindicado el uso simultáneo de antraciclinas más estos anticuerpos. Este grupo de fármacos son de los más ampliamente utilizados. La doxorubicina se indica en el tratamiento del linfoma de Hodgkin; linfoma maligno; leucemia linfocítica aguda; leucemia mieloide aguda; cáncer de mama, endometrio, ovario, vagina, pulmón de células pequeñas, gástrico, tiroideos, timo; osteosarcoma; sarcoma de tejidos blandos; cáncer primario de origen desconocido, hepático, y de cabeza y cuello. La daunorubicina se utiliza en la leucemia linfocítica aguda y en la mieloide aguda. La epirubicina, en el tratamiento adyuvante de mama y a veces en el de esófago, gástrico y sarcoma de tejidos blandos.

Tabla 2.1. Clasificación de los mecanismos de fármacos anti-neoplásicos cardiotóxicos

Fármacos	Mecanismos de cardiotoxicidad	Nivel	Interacciones
Antraciclinas y antraquinonas			
Doxorrubicina	Radicales libres de oxígeno Apoptosis	Alto	Radiación Anticuerpos monoclonales
Doxorrubicina liposomal			
Epirubicina			
Daunorrubicina			
Mitoxantrona			
Idarrubicina			
Antitubulina			
Taxanos	Liberación de histamina del solvente	Moderado (eventos graves, raros, excepto con 5-Fluorouracilo)	
Docetaxel			
Paclitaxel			
Cabazitaxel			
Alcaloides de la vinca			
Vincristina			
Vinblastina			
Vinorelbina			
Vinflunina			
Epotilonas			
Ixabepilona			
Antimetabolitos			
5-fluorouracilo	Vasoespamo con 5 fluoronou- racilo y capecitabina		
Capecitabina			
Gemcitabina			
Citarabina			
Fludarabina			
Cladribina			
Clodrabina			
Metotrexato			
Alquilantes y otros fármacos que interactúan con el ADN			
Ciclofosfamida, ifosfamida	Interrupción de la función del ADN. Complejos covalentes con ADN y proteínas. Radicales libres (mitomicina C y bleomicina)	Alto	
Busulfán			
Mitomicina C			
Bleomicina			
Cisplatino, oxaliplatino			

Tabla 2.1. Continuación

Fármacos	Mecanismos de cardiotoxicidad	Nivel	Interacciones		
Agentes biológicos: anticuerpos monoclonales					
Trastuzumab	Diverso	Alto	Sí		
Pertuzumab					
Bevacizumab					
Diversos					
Panitumumab					
Cetuximab					
Rituximab					
Alemtuzumab					
Inhibidores de quinasa celulares					
Sunitinib	Diversos	Alto			
Sorafenib					
Imatinib					
Dasatinib					
Nilotinib					
Lapatinib					
Pazopanib					
Axitinib					
Vandetanib					
Vemurafenib					
Inhibidores de histona desacetilasa					
Vorinostat					
Antiangiogénicos orales					
Talidomida	Trombogénesis	Alto	Sí		
Lenalidomida					
Inductores de diferenciación y/o de apoptosis					
Ácidos <i>cis</i> - y <i>trans</i> -retinoico	Inducción de apoptosis, Bloqueo de la de la maduración mieloide Acción antiproliferativa Inhibición de VEGF	Alto			
Trióxido de arsénico					
Bortezomib (inhibidor de proteosomas)					
Agentes hormonales					
Tamoxifeno, toremifeno	Diversos. Trombogénesis	Moderado	Sí		
Fulvestrant					
Dietilestilbestrol					
Letrozol, anastrozol					
Exemestano					
Estramustina					
Megestrol					
Medroxiprogesterona					
Inhibidores de <i>check point</i> inmunes					
Pembrolizumab	Activan la respuesta inmunitaria de los linfocitos T	Baja	No		
Atezolizumab					
Nivolumab					
Ipilimumab					
Durvalumab					
Avelumab					
Inhibidores de las ciclinas					
Palbociclib	Inhiben la proliferación celular	Moderado	No		
Ribociclib					

Nota: Algunos fármacos podrían ser incorporados en más de una categoría, debido a múltiples mecanismos de acción o criterios de clasificación.

Tabla 2.2 Agentes empleados en la terapia de soporte y/o protección de la toxicidad.

Fármacos	Mecanismos de cardiotoxicidad	Nivel
Factores estimulantes de colonias hemopoyéticas		
Sargramostin	Liberación de citocinas en cascada. Trombogénesis	Alta
Molgramostin (GM-CSF)		
Eritropoyetina y derivados		
Antieméticos		
Metoclopramida	(Arritmogénesis prolongación QT, HTA, hipotensión)	Moderada
Domperidona		
Aprepitant/Fosaprepitant		
Dexametasona, prednisona		
Ondansetron, granisetron, palonosetron		
Analgésicos narcóticos		
Morfina	(hipotensión dependiente de la dosis y velocidad de infusión)	Moderada
Fentanilo		
Oxicodona		
Quelante del hierro / inhibidor de la topoisomerasa		
Dexrazoxano	(Hipotensión dependiente de la dosis y velocidad de infusión)	Moderada
Eliminador de radicales libres		
Amifostina	(Hipotensión dependiente de la dosis y velocidad de infusión)	Moderada

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). HTA: Hipertensión arterial; QT: Intervalo QT.

Tabla 2.3. Efectos adversos cardiovasculares más frecuentes

Fármacos	Efectos adversos
Antraciclinas y antraquinonas	
Doxorrubicina	Disfunción VI, IC, hipotensión, arritmias
Doxorrubicina liposomal	
Epirubicina	
Daunorrubicina	
Mitoxantrona	
Idarrubicina	
Antitubulina	
Taxanos	Arritmias, TC, isquemia, hipotensión arterial, IC
Docetaxel	
Paclitaxel	
Cabazitaxel	
Alcaloides de la vinca	I Isquemia, HTA
Vincristina	
Vinblastina	
Vinorelbina	
Vinflunina	
Epotilonas	Isquemia, disfunción VI, arritmias SV
Ixabepilona	

Tabla 2.3. Continuación

Fármacos	Efectos adversos
Antimetabolitos	
5-fluorouracilo	Isquemia, arritmias
Capecitabina	Isquemia, arritmias
Gemcitabina	TEVA
Citarabina	Pericarditis, taponamiento, disfunción VI
Fludarabina	Hipotensión, dolor torácico
Cladribina	
Clodrabina	
Metotrexato	Isquemia, arritmias
Alquilantes y otros fármacos que interactúan con el ADN	
Ciclofosfamida	IC, pericarditis, miocarditis, fibrosis pulmonar
Ifosfamida	IC, arritmias
Busulfán	Fibrosis miocárdica, pericárdica y pulmonar, HTA, disfunción VI
Mitomicina C	IC
Bleomicina	Isquemia, pericarditis, fibrosis pulmonar
Cisplatino	HTA, isquemia, IC, arritmias, prolongación QT
Oxaliplatino	Isquemia, IC
Agentes biológicos: anticuerpos monoclonales	
Trastuzumab	IC
Pertuzumab	Disfunción VI
Bevacizumab	HTA, TEA, IC, isquemia
Panitumumab	Hipotensión, isquemia
Cetuximab	Hipotensión, isquemia, TEP
Rituximab	HTA, hipotensión, arritmias
Alemtuzumab	HTA, IC, hipotensión
Inhibidores de quinasas celulares	
Sunitinib	HTA, IC, prolongación QT
Sorafenib	HTA, IAM, TEVA, prolongación QT
Imatinib	IC, edema, pericarditis
Dasatinib	IC, prolongación QT
Nilotinib	Prolongación QT
Lapatinib	Prolongación QT, IC
Pazopanib	HTA, TEA
Axitinib	HTA
Vandetanib	HTA, IC, prolongación QT
Vemurafenib	Prolongación QT
Inhibidores de histona desacetilasa	
Vorinostat	TEV, prolongación QT
Antiangiogénicos orales	
Talidomida	TEVA, bradicardia, edema
Lenalidomida	TEVA, bradicardia, arritmias, prolongación QT
Inductores de diferenciación y/o de apoptosis	
Ácidos <i>cis</i> - y <i>trans</i> -retinoico	Síndrome del ácido retinoico, disfunción VI
Trióxido de arsénico	Prolongación QT, arritmias, síndrome del ácido retinoico
Bortezomib (inhibidor de	Hipotensión, IC, disfunción VI, prolongación QT proteosomas)

Tabla 2.3. Continuación

Fármacos	Efectos adversos
Agentes hormonales	
Tamoxifeno, toremifeno,	TEVA
Fulvestrant	
Dietilestilbestrol	TEV, TEP
Letrozol, anastrozol	TEVA
Exemestano	Dislipidemia, isquemia, IAM
Estramustina	TEV, isquemia cerebral/cardiaca, prolongación QT
Megestrol	HTA, TEV, TEP
Medroxiprogesterona	HTA, TEV, TEP
Inhibidores de <i>check point</i> inmunes	
Pembrolizumab	
Atezolizumab	
Nivolumab	Miocarditis, IC, arritmias
Ipilimumab	Miocarditis, IC, arritmias
Durvalumab	
Avelumab	Inhiben la proliferacion celular
Inhibidores de las ciclinas	
Palbociclib	Prolongacion QT
Ribociclib	

HTA: Hipertensión arterial. IAM: Infarto agudo de miocardio. IC: Insuficiencia cardíaca. QT: Intervalo QT. SV: Supraventriculares. TC: Trastornos de conducción. TEA: Tromboembolia arterial. TEP: Tromboembolia pulmonar. TEV: Tromboembolia venosa. TEVA: Tromboembolia venosa y arterial. VI: Ventrículo izquierdo.

La idarrubicina, en la leucemia mieloide aguda. En tanto que la mitoxantrona se indica para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, de mama, el carcinoma hepatocelular, el linfoma de Hodgkin recidivado o refractario y algunos linfomas no Hodgkin. Los mecanismos de cardiotoxicidad de las antraciclinas se vienen estudiando en las últimas cuatro décadas. La formación de radicales libres centrados en oxígeno, seguida de peroxidación lipídica, daño de membrana y macromoléculas clave y apoptosis de cardiomiocitos se considera actualmente una de las líneas de interpretación de los mecanismos con más sustento experimental (4). Del mismo modo, los fármacos quelantes del hierro (dexrazoxano) han demostrado que reducen el riesgo de daño cardíaco acumulativo y de cardiotoxicidad crónica. La Food and Drug Administration (FDA) interpretó que el dexrazoxano podría reducir la tasa de respuestas a quimioterapia especialmente en pacientes con cáncer mamario sobre la base de un ensayo clínico, y el prospecto actual de este quelante mantiene la recomendación de uso en adultos para luego de haber alcanzado una dosis acumulativa de 300 mg/m² de doxorubicina. La estrategia clínica más utilizada para reducir el riesgo de cardiotoxicidad crónica por antraciclinas es la limitación empírica de la dosis acumulativa, restringiendo su uso a un número predeterminado de ciclos de quimioterapia (típicamente, 4 o 6 ciclos según la patología y el contexto clínico). Se ha propuesto que la administración en infusión continua o prolongada podría reducir el riesgo de cardiotoxicidad crónica (5), pero esta modalidad requiere una vía central y un dispositivo de infusión, que a su vez debe ser controlado. Es frecuente la utilización de más de una droga para el tratamiento de ciertas patologías, en donde las antraciclinas forman parte del esquema; por tal razón, la interpretación de la evidencia disponible muchas veces resulta dificultosa para identificar la cardiotoxicidad de drogas particulares. Las formulaciones liposomales de antraciclinas (doxorubicina liposomal pegilada y daunorubicina liposomal (esta última no disponible en el país al presente) permiten la entrega de dosis acumulativas mayores de antraciclina, con un riesgo menor de cardiotoxicidad crónica para el mismo nivel de dosis. La mitoxantrona, que difiere moderadamente de las antraciclinas en su estructura antracénica (antraquinona), también se asocia con cardiotoxicidad crónica dependiente de su dosis acumulativa. La incidencia de caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (en $\geq 10\%$ por debajo del límite inferior normal) con mitoxantrona se ha comunicado en el rango del 2-4% de los pacientes. La exposición previa a antraciclinas y la dosis acumulativa de mitoxantrona modifican el riesgo. En estudios con mitoxantrona monodroga es raro ver cardiopatía crónica antes de alcanzar 100 mg/m² acumulativos, y se recomienda (empíricamente) monitorizar la función ventricular izquierda luego de esta dosis, y salvo en situaciones clínicas especiales, la dosis suele limitarse empíricamente a 140 mg/m² acumulativos (6). El uso del quelante del hierro, dexrazoxano, es recomendado por el Consenso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) como estrategia preventiva para minimizar el riesgo de cardio-

toxicidad por drogas, en particular para los pacientes que van a recibir altas dosis de antraciclinas (consideradas como ≥ 250 mg/m² de doxorubicina o ≥ 600 mg/m² de epirubicina) (7). Una revisión Cochrane halló reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca en 10 ensayos controlados con asignación aleatoria con dexrazoxano, sobre 1600 pacientes, con un riesgo relativo de 0,29 (IC 95% 0,20-0,41) (8). Los estudios acerca de dexrazoxano con antraciclinas diferentes de la doxorubicina son limitados.

2.2. Drogas antitubulina

Las drogas antitubulina comprenden los taxanos (paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel), los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina y vinflumina) y las epotilonas (ixabepilona). El paclitaxel puede considerarse como la droga quimioterápica proarritmogénica por excelencia. El trastorno más común es una bradicardia sinusal pasajera que puede observarse en hasta el 30% de los pacientes durante la infusión de la droga. Se produce porque el paclitaxel tiene un efecto cronotrópico directo en el sistema de Purkinje. No es necesaria la monitorización continua durante la aplicación, salvo en pacientes que puedan no tolerar las bradicardias. Raramente, en alrededor del 0.5% de los casos, pueden producirse taquiarritmias auriculares o ventriculares (se postula que sería a través de la liberación de histamina mediada por el solvente, cremophor) y/o trastornos de la conducción que ponen en riesgo la vida del paciente. Las arritmias pueden ser agudas, durante la infusión, o bien subagudas hasta 14 días postratamiento y generalmente ocurren después de dos o tres ciclos. Se ha descrito también isquemia miocárdica en un rango de 0,5 a 5% y trombosis. El mecanismo se desconoce y no se sabe si se debe a un efecto directo de la droga o está mediada por la liberación de histamina por el solvente. En cuanto a insuficiencia cardíaca, la frecuencia puede ser alta cuando se combina con antraciclinas o traztuzumab. Se halla indicada en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, ovario, sarcoma de Kaposi, cáncer de cabeza y cuello y en el adenocarcinoma de origen desconocido. El docetaxel no presenta cardiotoxicidad importante; se describe en la bibliografía hasta el 1,7% de casos de isquemia miocárdica. Se observa además una retención reversible de líquidos en casi el 60% de los pacientes. Se indica en el tratamiento del cáncer de mama (local-mente avanzado, metastásico o como tratamiento adyuvante de nódulos positivos operables), pulmón, próstata, adenocarcinoma gástrico, de cabeza y cuello, de vejiga metastásico, ovario, cuello uterino, esófago y en el osteosarcoma. El cabazitaxel, el otro fármaco de este grupo, produce cardiotoxicidad, fundamentalmente trastornos del ritmo como fibrilación o aleteo auricular, taquicardia supraventricular, palpitaciones o bradicardia en alrededor del 5% de los pacientes, pero solo en el 1% de los casos puede ser significativa. Se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración progresado a tratamiento con docetaxel. Los alcaloides de la vinca no presentan cardiotoxicidad habitual, aunque se han descrito casos de isquemia miocárdica aguda, precordialgia sin evidencia de isquemia e hipertensión. El riesgo es mayor en mujeres y el compuesto más cardiotoxico es la vinblastina. La vincristina se halla indicada en la leucemia linfocítica aguda, el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, cáncer de cerebro, pulmón y ovario. La vinblastina se indica en el linfoma Hodgkin y no Hodgkin; el cáncer testicular, de mama, de ovario; la histiocitosis y el melanoma. La vinorelbina, en el cáncer de pulmón, mama, ovario, el mesotelioma pleural y el sarcoma de tejidos blandos. Las epotilonas, específicamente la ixabepilona, comparten con el paclitaxel el mismo solvente, el cremophor, que puede producir reacciones de hipersensibilidad por liberación de histamina. La frecuencia de toxicidad cardíaca (isquemia miocárdica y disfunción ventricular) se comunica en el 1,9% de los pacientes y las arritmias supraventriculares en solamente el 0,5%. Se recomienda discontinuar la droga si se desarrolla disminución de la función ventricular o isquemia. Se indica en el tratamiento del cáncer de mama.

2.3. Antimetabolitos

El 5-fluorouracilo es la segunda droga cardiotoxica en frecuencia, después de las antraciclinas. Pertenece al grupo de los antimetabolitos conocidos como fluoropirimidinas, cuyo efecto cardiotoxico más frecuente en la vasoconstricción coronaria con precordialgia tipo ángor, taquicardia y, de manera excepcional, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca. Puede producirse en las primeras 12 horas de finalizado el ciclo de tratamiento y es más frecuente en el segundo ciclo. Se puede observar en el 1,6 a 8% de los casos y es mayor si existen antecedentes de enfermedad coronaria (9,10). También puede provocar fibrilación auricular y extrasistolia ventricular; la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular son excepcionales y durante la infusión en bolo (10-12). El edema agudo de pulmón, el *shock* cardiogénico, la disfunción sistólica ventricular izquierda y la muerte súbita, si bien se han comunicado, son infrecuentes. El 5-fluorouracilo se utiliza en el tratamiento del cáncer de colon, recto, páncreas, estómago, cabeza y cuello, esófago, ano, cuello uterino y cáncer primario de origen desconocido. Los mecanismos de los efectos adversos pueden ser múltiples, provocando vasoconstricción coronaria por acción directa sobre la proteinquinasa C del músculo liso vascular o bien por una reducción del óxido nítrico endotelial, activación del sistema de la coagulación o mecanismo autoinmunitario (12-14). También se ha descrito un daño endotelial directo miocárdico con edema intersticial, vacuolas citoplasmáticas en los miocitos e infiltrado intersticial, lo cual sugiere un mecanismo inflamatorio o de miocardiopatía (12). La cardiotoxicidad inducida por

5-fluorouracilo es un fenómeno reversible con la suspensión y es independiente de la dosis; puede relacionarse con la infusión continua. El reinicio del tratamiento luego de la aparición de efectos adversos debería reservarse solamente para los pacientes en quienes no haya terapia alternativa razonable y con una supervisión estrecha (15). La capecitabina es una prodroga del 5-fluorouracilo que es convertida en las células del tumor en 5-fluorouracilo por la enzima timidina fosforilasa. Este agente está indicado en el cáncer colorrectal, de mama y cabeza y cuello debido a su administración oral y a una eficacia comparable a la del 5-fluorouracilo. La cardiotoxicidad es similar a la del 5-fluorouracilo pero menos frecuente y grave, aun cuando se han descripto casos de fibrilación ventricular y muerte súbita (16-20). La gemcitabina se utiliza en el cáncer de páncreas, vejiga, pulmón, generalmente en combinación con otros fármacos. Actúa por inhibición de la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y producción de apoptosis celular. La inducción de trombosis involucra diferentes mecanismos, como aumento de la actividad procoagulante, reducción de la antiagregante, activación de la agregación plaquetaria y daño endotelial. La toxicidad vascular puede provocar tromboembolia venosa, trombosis arterial aguda, isquemia digital con necrosis, vasculitis y microangiopatía trombótica. Pero estos efectos adversos son infrecuentes (21-25). La fludarabina puede provocar hipotensión, dolor torácico y, en dosis elevadas, insuficiencia cardíaca (12). Se halla indicada en el tratamiento de la leucemia linfática crónica y en los linfomas foliculares. La citarabina puede provocar pericarditis con derrame e incluso taponamiento cardíaco (12). La cladribina se encuentra indicada para el tratamiento de la leucemia de células vellosas. Se han descripto efectos adversos cardiovasculares en escaso número de pacientes, como insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. La clodrabina es una droga aprobada para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica recaída o refractaria a, por lo menos, dos líneas de tratamiento previo y en los que no exista ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. Son trastornos cardíacos frecuentes el derrame pericárdico y la taquicardia. El derrame pericárdico y la pericarditis suelen ser asintomáticos y de nula o escasa significación clínica. El metotrexato es un antifolato, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ADN a través de la depleción de los folatos reducidos y por la inhibición directa de las enzimas dependientes de folatos (24). Se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, de cabeza y cuello, neoplasias trofoblásticas, osteosarcoma (dosis altas, con leucovorina), linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, linfomas. También se utiliza en patologías no oncológicas como la psoriasis y la artritis reumatoide. La toxicidad primaria del metotrexato es la mielosupresión y la mucositis gastrointestinal. Si bien no se ha identificado una toxicidad cardíaca definida, se han comunicado casos de isquemia e infarto miocárdico y arritmias (25-27).

2.4. Agentes alquilantes

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN que interrumpe su función provocando muerte celular. Se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos y en oncohematología. Con las dosis habituales no es un compuesto cardiotoxico. Sin embargo, cuando se utiliza en esquemas de dosis altas como las empleadas en la preparación para trasplante de médula ósea o de células madre, la toxicidad cardíaca puede aparecer. Es importante destacar que, a diferencia de la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas, la dosis acumulativa no se considera importante. El factor determinante es la dosis total de un curso individual de tratamiento. También se utiliza en el tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin (incluyendo el linfoma de Burkitt); las leucemias linfocítica crónica, mieloide crónica, mielocítica aguda y linfocítica aguda; el mieloma múltiple, el neuroblastoma, el retinoblastoma; el cáncer de mama, ovario, testículo, de pulmón de células pequeñas; el feocromocitoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms. El riesgo de toxicidad cardíaca es dependiente de la dosis ($> 150 \text{ mg/kg}$ y $1,5 \text{ g/m}^2/\text{día}$), es mayor en pacientes añosos y en los que han recibido antraciclinas o irradiación mediastínica. Ocurre dentro de los 10 días siguientes a la administración y suele resolverse en 3 a 4 semanas. La incidencia de insuficiencia cardíaca aguda por ciclofosfamida en dosis altas es del 17 al 28%. Otras manifestaciones de toxicidad cardíaca pueden ser miopericarditis hemorrágica, derrame pericárdico, taponamiento, trastornos de la conducción, taquiarritmias, disfunción ventricular izquierda asintomática y muerte (10, 12, 28). También se ha comunicado fibrosis pulmonar (29). El mecanismo patológico es el daño endotelial directo, seguido de extravasación de metabolitos tóxicos con lesión de los miocitos, hemorragia intersticial y edema(3). También puede provocar isquemia por microembolia intracapilar y espasmo coronario (3). La ifosfamida tiene un mecanismo de acción similar y puede provocar insuficiencia cardíaca, arritmias y alteraciones del segmento ST-T. Las complicaciones no se relacionan con la dosis acumulativa, pueden presentarse con una sola dosis y tienden a disminuir con el tratamiento (30). Se halla indicada en el tratamiento del cáncer testicular, de vejiga, cuello uterino, ovario, pulmón y linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. El busulfán puede provocar fibrosis miocárdica, pericárdica y pulmonar (29). La aparición es tardía, entre los 4 y los 9 años, y se relaciona con una dosis acumulada superior a 600 mg. También se ha referido la aparición de taquicardia, hipertensión o hipotensión y disfunción ventricular izquierda, pero luego de la administración intravenosa (31). La mitomicina C es un agente alquilante que interfiere directamente con la estructura y la función del ADN. Este fármaco se ha asociado con el desarrollo de miocardiopatía con disfunción del ventrículo izquierdo, especialmente cuando se administra al tiempo o después de las antraciclinas y depende directamente de la dosis acumulativa ($> 30 \text{ mg/m}^2$) (31). Asimismo, en estudios preclínicos se observó que la

mitomicina C es capaz de potenciar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas por incremento de la actividad de la xantina oxidasa y formación de radicales libres (32). Actualmente, su uso se encuentra restringido para el tratamiento del carcinoma anal, y puede utilizarse en algunas ocasiones en tumores gástricos y de páncreas, cuello uterino (recurrente o metastásico), esófago y pulmón. Con la bleomicina se han descrito casos aislados de isquemia miocárdica, infarto, pericarditis y fibrosis pulmonar (12, 29). Se utiliza en el tratamiento de linfomas, tumores de células germinales y de células escamosas. El cisplatino puede provocar incremento del estrés oxidativo a nivel mitocondrial y apoptosis, mecanismos que han sido implicados en su cardio-toxicidad (26). Puede provocar arritmias (supraventricular, taquicardia y bradicardia), bloqueo de rama izquierda, isquemia e infarto, que incluso puede aparecer en forma tardía hasta 10 o 20 años luego del tratamiento (10).

También puede provocar daño vascular y alteraciones de la agregación plaquetaria, mecanismos que contribuyen a la toxicidad vascular con hipertensión, fenómeno de Raynaud e isquemia cerebral. Además, el daño renal es una complicación muy frecuente que puede generar hipomagnesemia e hipopotasemia que favorecen la aparición de arritmias (12). En pacientes añosos o con irradiación mediastínica previa o en tratamientos combinados con ciclofosfamida, bleomicina o vinblastina puede provocar insuficiencia cardíaca (30). Se halla indicado en el cáncer de vejiga, metastásico de testículo y ovario, cabeza y cuello, mama, gástrico, esofágico, cuello uterino, pulmón, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma, sarcoma, mieloma, melanoma, mesotelioma y hepatoblastoma. El oxaliplatino es un análogo del cisplatino del cual se ha comunicado la aparición de eventos cardíacos como ángor, infarto, insuficiencia cardíaca, taquicardia ventricular. Los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica previa parecieron presentar un riesgo creciente (19,20). Se halla indicado en el tratamiento del cáncer de colon, recto, esófago, estómago, hepatobiliar, linfoma no Hodgkin refractario, ovario (avanzado con tratamiento previo con cisplatino), pancreático y testicular refractario.

2.5. Agentes biológicos

2.5.1. Anticuerpos monoclonales

El uso de anticuerpos monoclonales en oncología es una de las estrategias más exitosas tanto para el tratamiento de las neoplasias hematológicas como para los tumores sólidos. El avance en el conocimiento de la biología molecular del tumor así como también de las técnicas de biotecnología ha permitido el desarrollo de drogas que han cambiado el paradigma de tratamiento en ciertos modelos tumorales. Al tener una droga dirigida contra un objetivo específico comenzó a cristalizar el concepto de medicina individualizada o personalizada. Actualmente se utilizan en la práctica clínica anticuerpos monoclonales de diferentes estructuras, contra diferentes objetivos terapéuticos en diferentes modelos tumorales. Dentro de los efectos adversos potenciales de estas drogas, un subgrupo puede afectar el sistema cardiovascular. Dada la gran variedad y la diferencia entre ellos dividiremos esta sección en diferentes grupos.

2.5.1.1. Anticuerpos monoclonales anti-Her 2

La familia de tirosin quinasa transmembrana HER está compuesta por cuatro miembros, HER1 a HER4. HER2 es un receptor transmembrana sin ligando conocido que se encuentra sobreexpresado en varios tumores humanos. El trastuzumab y el pertuzumab, dos anticuerpos monoclonales y TDM1 o trastuzumab-emtancina un anticuerpo monoclonal conjugado con un quimioterápico, son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular del receptor HER2. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, que se administra por vía endovenosa o subcutánea; su vida media es de 6 días y varía según la dosis administrada con un rango de 11 a 32 días. La unión de trastuzumab a la proteína HER2 inhibe la vía de señalización de HER2, inhibiendo la proliferación y mediando la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (54, 55).

Se halla indicado en adyuvancia, neoadyuvancia y en estadios avanzados de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (un 25 a 30% de los tumores de mama), usualmente combinado con quimioterapia o como monodroga (36) y en los pacientes con cáncer gástrico con sobreexpresión de HER2 (amplificado o sobreexpresado en un 7 a 34%) en combinación con paclitaxel como segunda línea de tratamiento. El trastuzumab también puede formar parte de la estrategia de tratamiento de los tumores gástricos que sobreexpresan HER2 (37).

En estudios iniciales en los cuales se combinó con antraciclinas ya se detectó la presencia de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca grave (CF III-IV) en el 16% de los pacientes (19).

Los criterios para disfunción ventricular izquierda están específicamente definidos como miocardiopatía con deterioro global de la fracción de eyección, síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, reducción de la FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) de por lo menos un 5% hasta caer por debajo del 55% con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o reducción del 10% hasta caer por debajo del 55% sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca (38). En estudios en los cuales se combinó con paclitaxel y carboplatino se ha hallado una incidencia del 11% de caída de la FE por encima del 20% (39). En su asociación con antraciclinas, la cardiotoxicidad se comunicó en el 2 a 13% y en combinación con paclitaxel entre el 1 y el 8% (40). En estudios más recientes en los cuales se ajustó la selección de los pacientes, se monitorizó adecuadamente la FEVI, se evitó la combinación con

antraciclina y se logró una reducción de la disfunción sistólica al 5% y de la insuficiencia cardíaca sintomática al 1% (41), lo cual sigue representando un aumento de 5 a 10 veces de la incidencia de insuficiencia cardíaca.

Un metanálisis de estudios clínicos y de cohorte donde se incluyeron 58 estudios con 29.598 pacientes demostró que un 3% (95% CI 2,41-3,64) de las pacientes desarrollaron cardiotoxicidad severa más allá de los 3 años de seguimiento, 2,62% (95% CI 1,97-3,35) en las pacientes con cáncer de mama temprano y 3,14 % (95% CI 2,12-4,37) de las diagnosticadas con tumores avanzados. En la enfermedad temprana, el 2,9% de las pacientes tratadas con trastuzumab en combinación con antraciclina y taxanos desarrollaron el evento, en comparación con 0,92% en las cuales utilizaron trastuzumab solo con taxanos. La frecuencia fue mayor en pacientes fumadoras (5,3%), dislipídicas (3,9%), con un BMI mayor de 25 (6,5%), diabéticas (6,2%), hipertensas (5,5%) y con antecedentes de enfermedad cardiovascular (19,1%). La cardiotoxicidad se incrementó de acuerdo con la edad, desde el 2,31% en pacientes menores de 50 años, hasta 3,46% en aquellos con 50-59 años y 4,91% en mayores de 60 años. Los estudios aleatorizados informaron menor cantidad de eventos que los estudios observacionales (tumores tempranos: 1,7 versus 3,2; tumores avanzados 2,8 versus 4,4). Luego del inicio del tratamiento con trastuzumab, aproximadamente el 3% desarrolló cardiotoxicidad severa luego de 2 años (42).

El desarrollo de insuficiencia cardíaca no se halla vinculado a la dosis acumulada, generalmente es leve a moderado y mejora con tratamiento médico y la suspensión del fármaco en el término de 4 a 6 semanas; la reanudación del tratamiento es posible (40, 43). El riesgo de presentar efectos adversos es mayor cuando los pacientes han sido expuestos a tratamientos previos con quimioterápicos cardiotóxicos o irradiación mediastínica. Este es un aspecto importante, ya que muchos de ellos han recibido previamente antraciclina, por lo cual es posible que el efecto del trastuzumab incluya la exacerbación del daño cardíaco provocado por las antraciclina, dado que los HER2 activan una vía de recuperación del estrés celular, la cual –al verse bloqueada por los anti-HER2– provoca un riesgo mayor de compromiso cardíaco (44-46). El trastuzumab no provoca muerte celular sino una disfunción transitoria al inducir cambios en las proteínas contráctiles. Bloquea la señal de los receptores HER2 en los miocitos, lo cual altera la función protectora celular, de activación del crecimiento y antiapoptóticas en el miocardio. También inhibe la síntesis de las citocinas Gp 130 y de las neurregulinas, que son inhibidoras de la destrucción de los miocitos (47). Las proteínas HER2, al estar vinculadas con la hipertrofia miocítica y la respuesta celular al estrés, cumplen una función clave en la embriogénesis cardiovascular y en la patogénesis de la hipertrofia cardíaca. Se ha demostrado que la disminución de la tolerancia celular al estrés puede provocar deterioro de la función contráctil, de la función lusitropica y de la respuesta de los betaagonistas con desarrollo de una miocardiopatía dilatada (48).

El trastuzumab también puede aplicarse por vía subcutánea; esta contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH₂₀), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran por vía subcutánea. Actualmente se encuentra disponible la presentación subcutánea, en dosis fijas de 600 mg para tumores de mama tempranos y avanzados. Por ser una formulación que comenzó a utilizarse de forma más reciente, la bibliografía y el seguimiento de las pacientes que utilizaron la vía subcutánea no es el mismo que el disponible con la formulación intravenosa. Al momento se ha demostrado eficacia y seguridad similar entre la formulación intravenosa y subcutánea. Los eventos adversos cardiovasculares no mostraron una diferencia significativa tanto en pacientes con cáncer de mama temprano tratadas en neoadyuvancia como en estadios avanzados (49-52).

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, con una vida media de 18 días, que se une al dominio de dimerización del HER2. Ejerce su efecto impidiendo la dimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER, principalmente HER3, pero esto afecta las vías de señalización intracelular (53-56). Al unirse al dominio extracelular de HER2, pertuzumab también puede activar funciones inmunitarias efectoras como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (57). Su combinación con trastuzumab aumenta significativamente el efecto antitumoral; por esta razón se utiliza en combinación con trastuzumab usualmente en conjunto con quimioterapia tanto en tumores de mama tempranos (neoadyuvancia) como en estadios avanzados como primera línea de tratamiento (58). La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda fue mayor en pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia comparados con los tratados con trastuzumab y quimioterapia. Los estudios clínicos muestran que, en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron tratamiento adyuvante con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia, un 0,7% desarrollaron eventos cardiovasculares comparados con 0,3% en el grupo de trastuzumab y quimioterapia en el grupo placebo (IC 95% de diferencia en el tratamiento, puntos porcentuales de 0,0 a 0,8) (59).

En neoadyuvancia, la disfunción ventricular se observó en un 7,5 a 9% en pacientes tratados con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en comparación con un 1,9% en pacientes tratados con trastuzumab y quimioterapia (60, 61).

Al igual que lo dicho respecto de otras drogas con potencial cardiotóxico, los pacientes tratados previamente con antraciclina o los tratados previamente con radioterapia en la región torácica pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos informados de fallo cardíaco sintomático en adyuvancia fueron pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclina (62).

Paradójicamente, el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con tumores de mama avanzado demostró tener una menor reducción en la fracción de eyección (6,1 vs. 7,4%) y frecuencia de eventos adversos cardíacos (6,6% vs. 8,6%) que la combinación de trastuzumab y quimioterapia (63).

El TDM1 o trastuzumab-emtancina es un anticuerpo monoclonal conjugado (trastuzumab) con un inhibidor de microtúbulos (emtancina), lo cual confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas. Tiene una vida media de 4 días y está indicado como agente único, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación (64). Los pacientes tratados con TDM1 tienen un riesgo incrementado de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo. La disfunción ventricular izquierda se informó en el 2,2 % de los pacientes de los ensayos clínicos de trastuzumab- emtancina. La mayoría de los acontecimientos observados fueron reducciones asintomáticas de la FEVI de grado 1 o 2, y de grado 3 o 4 en el 0,4% de los pacientes (65).

2.5.1.2. Anticuerpos monoclonales anti-VEGF

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se administra por vía intravenosa; se une a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), generando un efecto antiangiogénico y antitumoral con indicación aprobada en el tratamiento de pacientes metastásicos con cáncer de colon, recto, mama, pulmón, cerebro y riñón (66-70). La vida media es cercana a los 20 días y habitualmente se administra con un agente quimioterápico (71). Entre el 22 y el 36% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial, un 5 al 18% desarrollarán hipertensión arterial grave (grados 3-4), según lo hallado en la mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo en las diversas patologías aprobadas. Se han referido casos de crisis hipertensiva con encefalopatía y hemorragia subaracnoidea. Se ha observado una relación incremental entre la dosis empleada y la toxicidad, así como una tendencia a disminuir la hipertensión en pacientes con tratamiento prolongado (más de un año) (12). Los casos de trombosis arterial están aumentados en los pacientes en tratamiento con bevacizumab duplicando el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto y muerte de origen cardíaco (del 2 al 4,5%, según un análisis retrospectivo con 1745 pacientes). Entre el 2 y el 4% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca, con mayor riesgo en la población mayor de 65 años, con antecedentes tromboticos, tratamiento previo con antraciclinas o irradiación mediastínica (72). La probable fisiopatogenia de la insuficiencia cardíaca se relaciona con la hipertensión arterial, inhibición de la angiogénesis con reducción de la densidad capilar miocárdica y disfunción contráctil. El aumento del riesgo de eventos tromboembólicos se produce por una disminución de la capacidad de regeneración de las células endoteliales y activación de factores tisulares.

Un análisis sistemático de eventos adversos cardiovasculares en 22 estudios donde se incluyeron 20.050 pacientes con cáncer de los cuales 10.304 recibieron bevacizumab mostró que el riesgo de eventos adversos arteriales fue más alto en los pacientes tratados con bevacizumab comparados con el grupo control (RR, 1,37, $p = 0,004$), así como también eventos de trombosis venosa venosos (RR, 1,29, $p < 0,001$; se observaron mayor número de eventos arteriales en pacientes que estaban recibiendo esquemas con altas dosis de bevacizumab) (73). El tratamiento con bevacizumab estuvo asociado con un riesgo elevado de isquemia cardíaca (RR, 4,4, $p = 0,004$) y cerebral (RR, 6,67, $p = 0,001$) en los grupos con altas dosis de bevacizumab. Además, el riesgo de sangrado (RR, 2,74, $p < 0,001$) e hipertensión arterial (RR, 4,73, $p < 0,00001$) fue mayor en el grupo tratado con bevacizumab, principalmente en los que recibieron esquemas con dosis altas. El uso de bevacizumab también ha sido asociado con el desarrollo de cardiomiopatía de estrés y síndrome de Takotsubo (74).

El cetuximab es un anticuerpo quimérico IgG1 dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico (HER2), inhibiendo con ello la transducción de señales intracelulares. Se administra por vía intravenosa y se utiliza habitualmente en concurrencia con radioterapia y quimioterapia (75). Tiene una vida media de 4,7 días y se debe administrar premedicación antihistamínica para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Se ha aprobado para pacientes con cáncer colorrectal avanzado RAS no mutado y tumores epidermoides de cabeza y cuello (76). Se considera una droga poco cardiotoxica; sin embargo, hay comunicaciones de hipotensión y eventos isquémicos probablemente relacionados en poblaciones tratadas con radioterapia concurrente y antecedentes cardiovasculares. En este subgrupo se recomienda vigilancia estricta (77).

La administración parenteral de estos fármacos, al igual que los agentes quimioterápicos, debe realizarse en un ámbito de asistencia multidisciplinaria para disminuir riesgos. El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado con aprobación para pacientes con cáncer colorrectal avanzado RAS no mutados (78). Tiene una vida media de 7,5 días, no requiere premedicación y tiene baja inmunogenicidad e incidencia de reacciones a la infusión (3,2% grado 1-2 y 0,04% grados 3-4) (79). El perfil de toxicidad es muy similar al del cetuximab, por lo que se considera una droga poco cardiotoxica. Existen algunas comunicaciones de eventos mortales como infartos o tromboembolia pulmonar. La toxicidad cutánea es la más frecuente (leve en la mayoría de los casos) y, al igual que los demás inhibidores del HER, no se recomienda en pacientes con fibrosis pulmonar o neumonitis intersticial (80).

2.5.1.3. Anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), anti- IgG1 (alentuzumab)

El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD 20, se ha constituido en un verdadero punto de inflexión en el tratamiento de los procesos linfoproliferativos CD 20+. Inicialmente aprobado para el tratamiento del linfoma folicular recidivado, sus indicaciones se han extendido progresivamente dadas las evidencias de los grandes trabajos controlados y de asignación aleatoria, los cuales demostraron su papel en el tratamiento de primera línea de los linfomas difusos de células grandes, los linfomas foliculares y la leucemia linfática crónica, como también su papel en estrategias de mantenimiento de linfomas foliculares, tanto en primera remisión como en ulteriores. Puede inducir hipertensión en el 6% de los pacientes y arritmias o trastornos de la conducción (1%) (81). Ocasionalmente se han referido infarto, fibrilación ventricular y muerte súbita (0,04-0,07%) (12). Como la mayoría de los anticuerpos monoclonales puede provocar reacciones alérgicas por liberación masiva de citocinas con hipotensión y *shock* anafiláctico (82,83).

El uso de rituximab también ha sido asociado con el desarrollo de cardiomiopatía de estrés y síndrome de Takotsubo (84).

El alentuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, específico para el CD 52 (glicoproteína de la superficie linfocitaria). Se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfática crónica de células B y en algunos procesos linfoproliferativos T en asociación con quimioterapia. Puede provocar disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca e hipertensión (10%) (30).

2.6. Anticuerpos contra *check points* Inmunes (inmunoterapia/inhibidores de *check points* inmunes ICI)

Las células tumorales han desarrollado diferentes vías para evadir su destrucción por parte del sistema inmunitario. Las vías de *check points* inmunitarios regulan la activación de las células T en múltiples pasos en un proceso llamado inmunotolerancia periférica. Este proceso es facilitado por las proteínas de *check point*, el antígeno citotóxico asociado a linfocitos T o CTLA4 y la proteína de programación de muerte celular o PD-1 operan en diferentes estadios de la respuesta inmunitaria (85). El CTLA-4 es la principal molécula de *check point* que bloquea las células T autorreactivas previniendo efectos autoinmunitarios a estadios iniciales de la activación de la célula T, típicamente en los ganglios linfáticos. La vía de PD-1 regula a las células T previamente activadas principalmente en los tejidos periféricos. Estas proteínas de *check point* son reguladores negativos de la función inmunitaria de las células T, y este mecanismo es utilizado por las células tumorales para evadir la destrucción inmunológica, actuando como un interruptor negativo que desactiva las células T frente a la célula tumoral. Estas proteínas reguladoras CTLA 4 o PD-1 y su ligando (PD-L1) básicamente le ordenan al linfocito T evitar el ataque a la célula tumoral y atacar otro objetivo. Algunas células tumorales expresan estas proteínas en gran cantidad, lo que les permite evadir la respuesta inmunitaria (resistencia inmunitaria adaptativa).

Los anticuerpos monoclonales que inhiben estos mediadores inmunitarios y bloquean tanto CTLA-4 como PD-1 o PD-L1 pueden impedir su acción y activar la respuesta inmunitaria de los linfocitos T contra el tumor. Estas drogas han demostrado gran actividad contra ciertos modelos tumorales y están cambiando el paradigma de tratamiento en un gran número de patologías oncológicas (86). Los anticuerpos monoclonales que bloquean CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) o PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) como monoterapia o en combinación (con quimioterapia o con otra inmunoterapia, es el caso de ipilimumab más nivolumab) están aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón, el melanoma, el cáncer de riñón, cáncer de vejiga y los tumores de cabeza y cuello, con un gran número de nuevas indicaciones en estas y otras patologías.

Uno de los efectos adversos potenciales de este grupo de fármacos son los efectos autoinmunitarios sobre tejidos normales, lo que puede llevar a efectos adversos serios en un número de pacientes. Específicamente en el sistema cardiovascular, se han informado miocarditis autoinmunitarias que llegaron a ser letales durante el uso de ipilimumab y nivolumab en pacientes con melanoma (87). Los estudios de farmacovigilancia muestran que este efecto adverso ocurre en un 0,27% de los pacientes tratados con la combinación de ipilimumab y nivolumab. La cardiotoxicidad causada por los ICI también puede ocurrir con agentes únicos como monoterapia. Además de miocarditis se han descrito eventos de pericarditis, bloqueos cardíacos, cardiomiopatía, disfunción ventricular, fibrosis cardíaca hasta paro cardíaco (88-90). El manejo de estos eventos autoinmunitarios requiere personal entrenado en identificarlos y tratarlos de forma temprana mediante el uso de esteroides que son eficaces en la gran mayoría de los casos revirtiendo el efecto autoinmunitario (91). Es interesante remarcar que gran parte de los pacientes que desarrollaron toxicidad autoinmunitaria cardiovascular con estos agentes tenían patología cardíaca previa.

Se ha descrito el sinergismo potencial entre la terapia radiante y este grupo de fármacos; sin embargo, también el uso concomitante de ambos tiene un efecto aditivo en las toxicidades (92).

Cada vez son más las patologías y el número de pacientes expuesto a los ICI en monoterapia o en tratamientos combinados; un porcentaje de pacientes responden y están expuestos a estas drogas durante un prolongado período de tiempo pero el número será mucho mayor en un futuro próximo. Este bloqueo inhibitorio confiere inmunidad antitumoral y regresión de la enfermedad con baja toxicidad. La mayoría de los casos referidos de cardiotoxicidad asociados con ICI han ocurrido inmediatamente luego de la infusión o durante el primer año de

tratamiento. De 30 pacientes con efectos cardiotóxicos relacionados con ICI, las manifestaciones más frecuentes fueron disnea, palpitaciones y signos de insuficiencia cardíaca (95). La disfunción del ventrículo izquierdo fue informada en un 79% de estos pacientes, y el síndrome de Takotsubo en un 14%. También se han referido casos de fibrilación auricular (30%), arritmias ventriculares (27%) y trastornos de la conducción (17%). De 18 pacientes con datos disponibles de la evolución de la función sistólica, la recuperación completa de la función estuvo asociada con el uso temprano de corticosteroides (67 vs. 17%; $p = 0,04$). Ocho pacientes (27%) murieron por complicaciones cardiovasculares (3 con arritmias ventriculares, 2 con fallo cardíaco, 1 con tromboembolismo pulmonar, 1 muerte súbita, 1 paro cardíaco por bloqueo AV). La mortalidad cardiovascular estuvo asociada de forma significativa a anomalías en la conducción (80 vs. 16%; $p = 0,003$) y al tratamiento con ipilimumab y nivolumab en combinación (57 vs. 17%; $p = 0,04$). La reexposición a terapias inmunitarias luego del primer episodio se realizó en 4 pacientes (14%) sin observarse ninguna recurrencia. En un informe reciente de 35 pacientes con miocarditis secundarias a ICI, la prevalencia fue de 1,14% con un tiempo medio de inicio del evento de 34 días luego de haber iniciado el tratamiento (94). Comparado con el grupo control (pacientes tratados sin miocarditis por ICI), este grupo presentó mayor número de casos de diabetes (34% vs. 13%; $p = 0,01$). Con una media de 102 días, estos pacientes tuvieron mayor riesgo de desarrollar un evento adverso cardiovascular mayor (EACVM) (muerte de causa cardiovascular, paro cardíaco, bloqueo con cambios hemodinámicos), el 38% de estos eventos ocurrieron con función sistólica normal. Hubo 4 veces más riesgo de un EACVM en pacientes con valores de troponina $\geq 1,5$ ng/mL (*hazard ratio*: 4,0; $p = 0,003$). El tratamiento con esteroides fue utilizado en un 89% de los pacientes, y la utilización de bajas dosis de esteroides estuvo asociada con altos valores de troponina residual y mayor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores. Los autores concluyen que la miocarditis luego del tratamiento con ICI es más frecuente que lo que se supone, ocurre de forma temprana, tiene mala evolución y usualmente responde a altas dosis de corticoides.

En resumen, varios tipos de cardiotoxicidad, incluidos miocarditis, fallo cardíaco, bloqueos, fibrosis miocárdica, cardiomiopatía y arritmias cardíacas han sido informados con el uso de ICI, lo que lleva a la discontinuación del tratamiento en aproximadamente un 40% de los pacientes que desarrollan esta toxicidad (95).

La mayor parte de estos eventos son manejables con la identificación temprana y altas dosis de corticosteroides; sin embargo, se han comunicado algunos eventos severos o fatales. La monitorización cardiovascular es necesaria para identificar estos eventos de forma temprana. Un *screening* de rutina previo a iniciar el tratamiento ha sido recomendado por la Sociedad de Inmunoterapia en Cáncer (SITC), que incluya un ECG y troponinas basales y luego, de forma semanal, por 6 semanas en pacientes con enfermedad cardiovascular previa

2.7. Terapias dirigidas contra blancos moleculares: inhibidores de las quinasas celulares

Las quinasas intracelulares son enzimas que tienen la capacidad de fosforilar proteínas y otras estructuras intracelulares con el objetivo de modular diversas funciones celulares⁷. Estas proteínas con capacidad quinasa catalizan la transferencia de un grupo fosfato de una molécula de ATP a una cadena de aminoácidos (ATP) que llevan un grupo hidroxilo, usualmente un residuo de serina, treonina o tirosina y cambian drásticamente el entorno fisicoquímico de la molécula. Este cambio puede iniciar una alteración conformacional en la nueva proteína fosforilada y llevar a la activación, inhibición o modificación de su función. Las quinasas de proteínas son clasificadas como serina-treonina quinasas (~67%) y protein tirosin kinasa (~17%). Hay un pequeño grupo de enzimas, que incluyen quinasas activadoras de mitógeno (quinasas MAPK/ERK; MKKs o MEKs), MEK1 y MEK2, que catalizan la fosforilación de treonina y tirosina quinasas.

Las proteínas quinasas representan un objetivo atractivo para la acción de fármacos porque su desregulación se da en un gran número de patologías incluido el cáncer. Diferentes tipos de moléculas pueden actuar alterando la función de las proteínas quinasas, tanto moléculas de gran tamaño como los anticuerpos monoclonales como pequeñas moléculas como inhibidores de tirosina quinasas (TKI). En la última década ha habido un gran desarrollo de estos tratamientos y actualmente varios de ellos se utilizan para el tratamiento de enfermedades oncológicas (8). Los TKI causan la muerte de las células tumorales interrumpiendo la señalización intracelular, paso fundamental para su proliferación y supervivencia.

Algunos TKI interactúan con oncoproteínas específicas (por ejemplo, el imatinib interactúa con las oncoproteínas BCR-ABL), otros actúan sobre vías fisiológicas que se encuentran alteradas en la célula tumoral. Una gran cantidad de inhibidores con diferente eficacia han sido desarrollados y empleados en el tratamiento de diferentes tumores hematológicos y sólidos. La selectividad es un problema potencial en los TKI: la mayor parte de ellos interviene sobre más de una vía. Estos fármacos han provocado efectos colaterales descriptos como “efecto de clase”, ya que diferentes tipos de drogas producen iguales eventos adversos por tener un mecanismo de acción similar. Algunos de ellos con riesgo de vida, como la insuficiencia cardíaca, la trombosis arterial, la hipertensión y la disfunción renal (95).

Un metanálisis reciente demostró un aumento de los eventos adversos mortales (1,5%) en 4697 pacientes tratados con sorafenib, sunitinib y pazopanib respecto de un grupo control (0,7%) (97). Las hemorragias constituyeron la primera causa de muerte y los eventos cardíacos, la segunda (isquemia e insuficiencia cardíaca). La

hipertensión arterial está asociada frecuentemente con los agentes que inhiben la tirosina quinasa asociada con el VEGFr (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib y vandetanib) (98). Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipertensión arterial se produce cuando la inhibición del VEGF provoca la reducción de la producción de óxido nítrico y de prostaglandinas en las células endoteliales vasculares, inhibiendo los mecanismos de vasodilatación y aumentando la resistencia vascular periférica, lo que lleva al aumento de la presión arterial (99). También se podría asociar con la disminución del filtrado glomerular y aumento de la retención hídrica y salina. El malato de sunitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa del VEGFr y de otros receptores (PDGFr, KIT, FLT-3, CSF-1R y RET) (100). Se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de riñón metastásico, para pacientes con tumores de la estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos avanzados (101). Tiene una vida media de 40 horas y un metabolito activo. La metabolización es hepática a través de la CYP3A4 y la eliminación es por heces y renal (102). Las toxicidades son frecuentes y relevantes en la mayoría de los pacientes; la astenia, la fatiga, la hipertensión, la diarrea y el síndrome mano-pie son los eventos que requieren reducción de la dosis, interrupción o suspensión de la medicación. La anemia y el hipotiroidismo deben considerarse como eventos frecuentes en pacientes tratados con sunitinib y su potencial influencia en la fatiga y los efectos adversos cardiovasculares (105). La hipertensión arterial es el evento cardiovascular más frecuente, se comunica en el 15-47% de los casos y es significativa (grados 3-4) en menos del 5% de los pacientes tratados (104). El manejo de la presión arterial en pacientes bajo sunitinib requiere monitorización estricta y tratamiento antihipertensivo basado en inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los canales del calcio, betabloqueantes y diuréticos. Se deben evitar el verapamilo y el diltiazem debido a la inhibición de la CYP3A4 (105). El objetivo del tratamiento debe ser restituir la tensión arterial a valores menores de 140/90 mm Hg, y suspenderlo en el caso de presentar sistólica > 200 mm Hg o diastólica > 110 mm Hg. Entre otras toxicidades cardíacas se destacan la insuficiencia cardíaca (8-12,5%) y la disfunción ventricular izquierda (la fracción de eyección disminuye 1,5-2% con cada ciclo), probablemente relacionada con la hipertensión arterial, requiriendo evaluación específica al inicio y durante el tratamiento con sunitinib (106-107). El sunitinib prolonga el QT y depende de la dosis, con riesgo de arritmias ventriculares y torsión de punta (> 1% de los casos). Deben considerarse como población de riesgo aquellos pacientes con historia de QT prolongado, que reciben antiarrítmicos o presentan alteraciones hidroelectrolíticas (108). El sorafenib es un inhibidor oral de las tirosina quinasas proangiogénicas VEGFr y PDGFr, tumorigénicas FLT-3, KIT y RET y las quinasas relacionadas con la vía de la proteína quinasa RAF. Se ha aprobado para el tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma y carcinoma renal avanzado (109,110). Es una droga que se administra en forma continua (800 mg/día), se metaboliza en el hígado (CYP3A4 y UGT1A9) y genera estabilidad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes tratados (105). La mayoría de los eventos adversos son de grados 1-2 (diarrea, *rash*, náuseas, síndrome mano-pie, fatiga y alopecia) y aparecen durante los 2 primeros meses de tratamiento. Entre el 17 y el 24% de los pacientes que reciben sorafenib presentan hipertensión arterial, grave en el 1% de los casos (111). El control de la tensión arterial debe ser estricto durante las primeras 6 semanas de tratamiento y, en el caso de registrarse hipertensión, se debe iniciar tratamiento específico para prevenir las complicaciones cardiovasculares. Es infrecuente la discontinuación por hipertensión arterial. Se han comunicado también infarto y eventos tromboembólicos (> 2%) (106). La coadministración de inductores o inhibidores de CYP3A4 obliga a una monitorización estricta de la toxicidad. El advenimiento del imatinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica modificó drásticamente la evolución de los pacientes portadores de dicha patología (112). Más recientemente se sumaron los inhibidores de segunda generación: nilotinib y dasatinib. Estos últimos fueron inicialmente utilizados para los pacientes refractarios al imatinib o aquellos que hubiesen perdido la respuesta citogenética o molecular o ambas. No obstante, los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación tienen actualmente un papel reconocido en los tratamientos de primera línea, especialmente para el grupo de pacientes jóvenes con factores pronósticos muy desfavorables en los que se busca obtener una respuesta más profunda y más temprana. En un análisis retrospectivo de los datos de los trabajos clínicos sobre imatinib, provenientes de una sola institución, se encontró que la frecuencia estimada de insuficiencia cardíaca congestiva o de disfunción ventricular izquierda durante el tratamiento con imatinib fue del 0,5 al 1,1%, lo cual resulta superior al 0,5 a 0,6% hallado en una larga serie de pacientes ingresados en estudios clínicos (113-115). La insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento con imatinib ocurre generalmente en pacientes añosos con problemas cardíacos preexistentes o con otras comorbilidades. Otros eventos cardíacos graves (edema y derrame pleural) se produjeron en el 8% de los pacientes. Generalmente se trata de eventos que responden al tratamiento médico y que no obligan a la discontinuación del tratamiento (116). Por ello se recomienda que los pacientes sean controlados regularmente con determinación del peso corporal y monitorizados para detectar signos de retención de líquidos. Se ha referido una incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva del 4% en los pacientes bajo tratamiento con dasatinib en dosis de 140 mg/día (una dosis mayor que la utilizada usualmente, de 100 mg/día). El nilotinib mostró desde los estudios preclínicos su capacidad para prolongar el intervalo QT tanto en pacientes con malignidades hematológicas como en voluntarios sanos. La prolongación significativa del intervalo QT puede ocurrir cuando el nilotinib se administra junto con alimentos, dado que el aumento de la absorción de la droga favorecida por alimentos ricos en grasas puede

causar picos plasmáticos impredeciblemente altos, lo cual puede incrementar el riesgo de prolongación del QT. Por ello se recomienda no consumir alimentos dos horas antes y una hora después de cada dosis diaria de nilotinib. También se puede producir prolongación del intervalo QT cuando la droga se administra junto con potentes inhibidores del CYP3A4 (amiodarona, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, claritromicina, voriconazol, norfloxacin, diltiazem, verapamilo) y/o con medicamentos con conocido potencial para prolongar el QT (octeotride, sotalol, levofloxacina, ofloxacina, azitromicina, roxitromicina, venlafaxina, clorpromazina, granisetron, indapamida, ciprofloxacina, amitriptilina, nortriptilina, citalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina). La prolongación del QT se halló especialmente cuando el nilotinib y el dasatinib se utilizaron como segunda línea de tratamiento. En cambio, no se comunicaron prolongaciones graves del QT cuando se emplearon como fármacos de la primera línea de tratamiento. Se ha descrito una incidencia de muerte súbita del 0,6% en pacientes bajo tratamiento con nilotinib. La incidencia temprana de estas muertes a poco tiempo del inicio del tratamiento con nilotinib sugiere que dependen de anormalidades en la repolarización ventricular. La prolongación del intervalo QT mayor de 30 ms respecto del basal ocurre en el 36% de los pacientes con nilotinib 400 mg dos veces por día, en el 43% de los pacientes con nilotinib 600 mg dos veces por día; una prolongación del intervalo QT mayor de 60 ms respecto del basal ocurre en el 2% y en el 4% de los pacientes con dosis de 400 mg y de 600 mg de nilotinib dos veces por día, respectivamente. Se ha informado un pequeño porcentaje de pacientes con prolongación del QT superior a los 500 ms (menos del 1 y del 2% con las dosis mencionadas de nilotinib).

El lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe el HER2 y el VEGF y puede provocar prolongación del QT (117), disfunción ventricular izquierda en el 1,4% de los casos e insuficiencia cardíaca en el 0,2% (118,119).

El pazopanib es un inhibidor oral de quinasas (VEGFR y PDGFR) involucrado en la angiogénesis, la proliferación celular (KIT) y la inhibición de la apoptosis. Se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de riñón metastásico y sarcomas avanzados con progresión bajo tratamiento con antraciclinas (119). En el estudio pivotal de tumores renales, 290 pacientes fueron tratados con pazopanib (7 meses de exposición media) y las toxicidades de grados 1-2 más frecuentes fueron diarrea (52%) e hipertensión arterial (40%). A su vez, la toxicidad grave más observada fue la hipertensión arterial (4%) y también se describió un 3% de eventos trombóticos arteriales. Presenta un perfil de toxicidad similar al del sunitinib, excepto que no genera mielosupresión ni síndrome mano-pie, pero se ha descrito toxicidad hepática (120). El axitinib es otra molécula oral inhibidora de la tirosina quinasa del receptor 1-2-3 del VEGF, PDGFR y KIT aprobada para el cáncer de riñón metastásico. Tiene un perfil de toxicidad general y cardiovascular similar al del sunitinib (hipertensión arterial en más del 40% de los pacientes) (121).

El vandetanib es el primero y único agente aprobado para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides avanzado, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de las tirosina quinasas del VEGFR, EGFR y RET (122). Presenta una vida media prolongada (40 días) y obliga a realizar monitorización electrocardiográfica basal, a los 15 días y luego cada 2 meses debido al elevado riesgo de prolongación del QTc, y se debe ajustar la dosis en disfunción renal y en pacientes añosos, al igual que en la coadministración de inductores de la CYP3A4 (123). Los efectos colaterales más frecuentes (> 20%) son diarrea, fatiga, *rash* cutáneo, acné, hipertensión arterial y dolor abdominal, así como hipocalcemia, hipotiroidismo, hipoglucemia y aumento de las transaminasas. Se han descrito también eventos como muerte súbita, hemorragias, leucoencefalopatía reversible posterior e insuficiencia cardíaca (124).

El gefitinib es un inhibidor de tirosina quinasa dirigido contra la activación constitutiva de la región intracelular del receptor de EGFR, se encuentra indicado en el cáncer de pulmón, excepto de células pequeñas, avanzado con mutaciones en EGFR. Se han comunicado casos de isquemia cardíaca/infarto de miocardio con el uso de este tratamiento (125,126).

El cabozantinib es un inhibidor multiquinasa (MET, VEGFR-1, -2 y -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3, y TIE-2) indicado en el tratamiento de cáncer de riñón avanzado que ha progresado a un antiangiogénico y cáncer medular de tiroides. En estudios pivotaes el cabozantinib ha provocado episodios de hipertensión arterial en un 37% de los pacientes (15% grado ≥ 3) y de eventos tromboembólicos venosos en un 7,3%, arteriales en un 0,9% y tromboembolismo pulmonar en un 3,9% (127).

Lenvatinib es un inhibidor multiquinasa (VEGFR1, VEGFR2, y VEGFR3, FGF 1- 2-3-4 PDGFR α , KIT y RET), que también muestra actividad antiproliferativa en el carcinoma hepatocelular interviniendo en la vía del FGF. Está indicado en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado refractario al yodo en combinación con everolimus, en cáncer de riñón avanzado progresado a un antiangiogénico, y en hepatocarcinoma irresecable. Han sido informados episodios de hipertensión en 73% de los pacientes tratados con 24 mg diarios (dosis indicada en cáncer de tiroides) (128), en 45% de los pacientes tratados con 8 o 12 mg (dosis en hepatocarcinoma) (129) y en 42% con 18 mg (dosis en cáncer de riñón) (130). Entre los eventos cardíacos serios y fatales con el uso de lenvatinib, sobre un total de 799 pacientes tratados por diferentes patologías como hepatocarcinoma, cáncer de tiroides y cáncer de riñón, se observó disfunción cardíaca grado 3 (incluyendo cardiomiopatía, disfunción del ventrículo izquierdo o derecho e insuficiencia cardíaca) en un 3%.

2.8. Inhibidores de la histona desacetilasa

El vorinostat constituye un inhibidor de histonas cuyo uso está aprobado para el tratamiento de los linfomas cutáneos en recaída. En los pacientes tratados se ha encontrado una incidencia mayor de fenómenos trombóticos (trombosis venosa profunda y tromboembolia de pulmón) por mecanismos no del todo aclarados. No obstante, no existe una recomendación firme sobre la necesidad de tromboprofilaxis en estos pacientes. También se ha informado como complicación la prolongación del QT (131).

La acetilación y de las histonas desempeñan un papel importante en la regulación de la transcripción de las células eucariotas (66). El estatus de acetilación de las histonas y otras proteínas no histonas está determinado por histonas desacetilasas e histonas acetil transferasas. En ciertos tipos de cáncer, los niveles de histonas acetil transferasas se encuentran aumentadas. Los inhibidores de histona desacetilasa permiten la acetilación de proteínas celulares bloqueando la actividad de las histonas desacetilasas, lo que lleva a la inhibición del crecimiento celular y la apoptosis de las células neoplásicas, mientras que los tejidos normales no son afectados. Los inhibidores de histonas desacetilasas (vorinostat, romidepsin, panobinostat, fenibutirato, etinostat, mecatinostat, dacinostat, givinostat, belinostat, pivanex) son miembros de una familia cada vez mayor de agentes modificadores epigenéticos. Dos de ellos, el vorinostat y el romidepsin, se utilizan para el tratamiento de pacientes con linfomas de células T cutáneos refractarios (66). Algunos estudios han referido leves pero frecuentes efectos adversos cardiovasculares luego del uso de los HDI en pacientes con cáncer (67). Entre los efectos adversos CV informados se encuentran isquemia e hipotensión (2,8%), cambios en el ECG como inversiones o aplanamiento de las ondas T o prolongación del intervalo QT. La arritmia más frecuentemente observada en pacientes tratados con HDI fue la fibrilación auricular (132).

2.9. Antiangiogénicos orales

La talidomida tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple y se utiliza también en el tratamiento de la metaplasia mieloide agnógena (mielofibrosis) y en algunos síndromes mielodisplásicos. Los pacientes tratados con talidomida presentan un riesgo mayor de tromboembolia venosa (como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolia arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular). El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses del tratamiento. Los antecedentes de episodios tromboembólicos o la administración concomitante de agentes eritropoyéticos u otros fármacos como la terapia hormonal sustitutiva podrían aumentar el riesgo de tromboembolia en estos pacientes. Por lo tanto, dichos fármacos deben usarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida con prednisona y melfalán. En particular, una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dL debe llevar a la interrupción de los agentes eritropoyéticos. Se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). La talidomida puede producir también bradicardia, generalmente asintomática, aunque en pacientes con trastornos de conducción coexistentes puede requerir el implante de un marcapasos (51). La lenalidomida forma parte junto con la talidomida del grupo de drogas inmunomoduladoras que se utilizan ampliamente en el tratamiento del mieloma múltiple. Asimismo, la lenalidomida tiene un lugar en la terapéutica de varios tipos de síndromes mielodisplásicos (síndrome del 5q y otros síndromes mielodisplásicos de bajo grado). También puede provocar tromboembolia venosa y arterial, bradicardia, prolongación del intervalo QT y fibrilación auricular (31).

2.10. Inductores de diferenciación y/o de apoptosis

El ácido transretinoico actúa suprimiendo la transcripción en el núcleo de las células. Se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. En el 10 a 25% de los casos puede provocar el síndrome del ácido retinoico con fiebre, disnea, edema pulmonar, hipotensión, edema periférico, isquemia cardíaca o infarto, derrame pleural y pericárdico que puede llegar al taponamiento e insuficiencia renal aguda (12). En el 17% también se detecta disfunción ventricular significativa (31). El trióxido de arsénico actúa induciendo apoptosis, bloqueando la maduración mieloide, tiene acción antiproliferativa e inhibitoria del VEGF. Se emplea en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recidivada. Puede producir el síndrome del ácido retinoico descrito en el párrafo anterior, pero más frecuentemente provoca prolongación del intervalo QT (63% de los casos) y arritmias graves del tipo torsión de punta (33%) (133,134). También se han comunicado bloqueo auriculoventricular completo y muerte súbita en las primeras 24 horas de administración. En estos pacientes debe mantenerse una vigilancia especial para el uso concomitante de otras medicaciones que también puedan afectar el intervalo QT, así como del nivel de electrolitos séricos. El bortezomib es un inhibidor de proteosomas que actúa como inhibidor reversible de la actividad de la quimiotripsina, interrumpiendo la señalización intracelular y provocando muerte celular. Se halla indicado en el tratamiento del mieloma múltiple. El efecto más frecuente es la hipotensión durante la infusión, pero también puede producir disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y prolongación del intervalo QT (135,136).

2.11. Agentes hormonales (antiestrógenos e inhibidores de aromataasa)

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Su actividad agonista parcial sobre dichos receptores provoca efectos protectores a nivel cardiovascular, con reducción de la frecuencia de infarto y de muerte cardíaca, probablemente por su acción reductora de los niveles lipídicos séricos (137, 138). También actúa sobre la producción del óxido nítrico mejorando la función endotelial por reducción del estrés oxidativo y de los niveles de compuestos procoagulantes y proinflamatorios como la proteína C reactiva, la homocisteína y el fibrinógeno (139). Pero entre sus efectos adversos puede incrementar la tromboembolia venosa y arterial, observándose trombosis venosa profunda, tromboembolia de pulmón y accidente cerebrovascular. El riesgo de complicaciones trombóticas venosas puede incrementarse hasta siete veces, pero el de complicaciones arteriales (accidente cerebrovascular) es pequeño (140). El mecanismo de dichas complicaciones se debería al efecto reductor de los niveles de antitrombina y proteína S, ya que por otra parte ejerce un efecto antiplaquetario (138). El dietilestilbestrol es un estrógeno sintético utilizado actualmente solo en forma ocasional en el tratamiento del cáncer de próstata y mama. Provoca un aumento de las complicaciones tromboembólicas con riesgo de muerte cardiovascular (12). El anastrozol, el letrozol y el exemestano son inhibidores de la aromataasa, que pueden provocar aumento de los lípidos y las apolipoproteínas séricas, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis y por ello de isquemia e infarto (141, 142).

2.12. Inhibidores de ciclina

La capacidad proliferativa sostenida es una de las características principales del cáncer. La proliferación celular en los mamíferos es controlada en diferentes momentos del ciclo celular, donde las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) regulan puntos críticos del proceso. Las CDK4 y CDK6 tienen un papel esencial en la regulación de la progresión de la etapa G1 a la S del ciclo celular; esto las transforma en blancos de drogas específicas. Los inhibidores de CDK tienen efectos terapéuticos potenciales para un gran número de enfermedades, como el cáncer, la diabetes y enfermedades renales, neurodegenerativas e infecciosas. Sin embargo, el foco ha sido puesto en las terapias contra el cáncer, con énfasis en el ciclo celular y la transcripción de las CDK (143).

Ciertas drogas como el palbociclib, pibociclib y abemaciclib han sido investigadas en estudios de fase III en cáncer de mama y pulmón. Estas tienen como objetivo las ciclinas CDK4 y CDK6 y muestran inhibición específica de la fosforilación del retinoblastoma, lo que lleva a la detención de la célula en G1. El palbociclib y el ribociclib se utilizan en conjunto con hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos, HER2 negativo en primera línea de tratamiento y en líneas subsiguientes (144, 145).

El ribociclib puede prolongar el intervalo QT. Estos cambios electrocardiográficos generalmente ocurren en las primeras 4 semanas del tratamiento, están directamente vinculados a la dosis y son reversibles con la interrupción de la droga. No hay informados casos de taquicardia ventricular. Se han descrito casos de síncope (2,7% de los pacientes) y un caso de muerte súbita en un paciente con hipopotasemia grado 3 con el tratamiento de ribociclib más letrozol. Se recomienda realizar una evaluación electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento, y solo iniciarla en pacientes con un QTc con valores menores de 450 ms. Repetir el ECG aproximadamente al día 14 del primer ciclo y al principio del segundo ciclo, luego cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda monitorizar los electrolitos (potasio, calcio, fósforo y magnesio) previo al inicio del tratamiento y al comienzo de los primeros 6 ciclos, luego cuando esté clínicamente indicado. Corregir cualquier anomalía electrolítica previa al inicio del tratamiento y evitar su uso en pacientes con QT prolongado o con riesgo aumentado de prolongación del QT tales como síndrome del QT largo, enfermedad cardiovascular significativa no controlada (infarto reciente, insuficiencia cardíaca, angina inestable, bradiarritmias). Evitar el uso de ribociclib con fármacos que prolongan el QT y/o inhibidores potentes del CYP3A (146).

2.13. Agentes hormonales (antiandrógenos)

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como la leuprolida, la goserelina y el la triptorelina son actualmente la forma más común de privación androgénica (ADT), mientras que los antiandrógenos que bloquean la unión de los andrógenos a receptores intracelulares (flutamida, bicalutamida, nilutamida, enzalutamida, apalutamida, darolutamida) o inhiben la síntesis de andrógenos (acetato de abiraterona) se utilizan usualmente junto con los GnRH (147).

La evidencia muestra la asociación entre la ADT y la enfermedad cardiovascular y muerte súbita de causa cardíaca. La ADT puede incrementar el riesgo cardiovascular produciendo cambios metabólicos con el consiguiente aumento de peso, resistencia a la insulina y/o dislipidemia (148).

De acuerdo con un estudio observacional sobre 106 hombres con cáncer de próstata, 50% de ellos recibiendo ADT, se observó un incremento de riesgo de infarto de miocardio (HR 1,09) y diabetes (HR: 1,33). Este riesgo de muerte CV se incrementaba en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (149).

De acuerdo con un registro danés que incluyó 31.571 pacientes con cáncer de próstata, aquellos que fueron tratados con una terapia endocrina (29%) tuvieron un riesgo incrementado de infarto de miocardio (HR 1,31) y ACV (HR 1,19), comparado con aquellos que no fueron tratados con ADT (150).

Por otro lado, un metanálisis de 8 estudios clínicos aleatorizados, con un total de 4141 pacientes mostro que la muerte CV en pacientes tratados con ADT vs. pacientes controles no fue estadísticamente significativa (incidencia 11 vs. 11,2%) (151).

Un metanálisis de 68 estudios, 11 estudios observacionales y 57 estudios aleatorizados con un total de 193.620 pacientes muestra que el uso de antiandrógenos en monoterapia disminuye el riesgo de infarto de miocardio un 30% comparado con el uso de GnRH (RR, 0,70); el uso de antiandrógenos con combinación con GnRH, lo que llamamos bloqueo androgénico completo, fue asociado con un incremento del 10% de riesgo de accidente cerebrovascular comparado con el uso de antiandrógenos como monoterapia (RR, 1,10) (152).

El cáncer de próstata es una enfermedad muy heterogénea, que comprende desde tumores indolentes hasta tumores con alta mortalidad; a pesar de esto –si tomamos a todos los pacientes– la principal causa de muerte de los pacientes con cáncer de próstata es la causa cardiovascular; posiblemente haya un grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente que se encuentran en un mayor riesgo, y en los cuales el tratamiento hormonal aumenta la mortalidad (153). Por lo tanto, se recomienda un control y monitorización cardiovascular en los pacientes con antecedentes de enfermedad o factores de riesgo cardiovasculares que están bajo tratamiento con análogos GnRH.

El acetato de abiraterona es un inhibidor selectivo y potente de la esteroideogénesis que interfiere en la síntesis de andrógenos y es empleado, junto con una baja de dosis de prednisona, en los tumores de próstata metastásicos castración resistentes (tumores progresados a una primera línea hormonal) y en los tumores castración sensibles de alto riesgo (154). Este bloqueo de la esteroideogénesis produce una supresión por retroalimentación negativa hacia la síntesis de corticosteroides por parte de la glándula suprarrenal, lo que deriva en una excesiva producción de precursores de esteroides con alta actividad mineralocorticoide y esto causa eventos como hipopotasemia, hipertensión y retención de fluidos (155). Por tal razón es necesario bajar la dosis de esteroides concomitantes; esta dosis sustitutiva disminuye la frecuencia y la severidad de tales eventos. Sumado a esto, se recomienda el control rutinario del potasio sérico y la tensión arterial.

La enzalutamida es un inhibidor de andrógenos de segunda generación que bloquea múltiples pasos dentro de la vía de señalización del receptor de andrógenos, se utiliza en los pacientes con cáncer de próstata castración resistente con metástasis y en los tumores castración resistentes sin metástasis (CRPC MO) (156). Un metanálisis de 7 estudios con un total de 8660 pacientes bajo bloqueo androgénico muestra que la enzalutamida incrementa de forma significativa el riesgo de hipertensión arterial, mientras que la abiraterona incrementa tanto el riesgo de hipertensión arterial como de toxicidad cardíaca (157). Dados los efectos metabólicos del bloqueo androgénico, se recomienda que los pacientes que van a comenzar el tratamiento tengan una evaluación cardiovascular (147).

2.14. Inhibidores de PARP

La poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) es una enzima cuya función principal es intervenir en la reparación del ADN. Junto con otras proteínas forma parte de un mecanismo llamado recombinación homóloga, así como también tiene un papel en la proliferación y diferenciación celular (41). Los inhibidores sintéticos de PARP son una estrategia terapéutica en ciertos modelos tumorales que presentan defectos en alguno de los mecanismos de reparación del DNA, especialmente los portadores en mutaciones de BRCA1 y BRCA2 (43). Actualmente varias drogas con este mecanismo de acción han mostrado actividad como monoterapia o en combinación (olaparib, niraparib, rucaparib, niraparib veliparib). El olaparib está aprobado por FDA y, en nuestro país, para el tratamiento de mujeres con tumores de ovario avanzado portadores de mutaciones de BRCA. Están en desarrollo estudios con estos fármacos en cáncer de próstata, mama y otras patologías. La información con respecto a la cardiotoxicidad de este grupo de drogas, al momento es escasa. Se han informado eventos de hipertensión grados 3-4 en el 8% de las pacientes con la utilización de niraparib en cáncer de ovario (158).

2.15. Inhibidores de proteosoma

El proteosoma es un complejo de proteínas cuya función es destruir otras proteínas celulares que ya no tienen una función determinada en la célula. La alteración en la estructura y por consiguiente de la actividad del proteosoma deriva en detención del crecimiento y muerte celular. En las células tumorales, la actividad del proteosoma se encuentra exacerbada con respecto a las células normales; esto hace que sean más sensibles a los efectos proapoptóticos de drogas que afecten su función. Esto hace al proteosoma un objetivo terapéutico en oncología. Los inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib, oprozomib, ixazomib, delanzomib, marizomib) se utilizan para el tratamiento del mieloma múltiple y el linfoma del manto. Los eventos adversos cardiovasculares son infrecuentes con este grupo de drogas, pero se han descrito casos de fallo cardíaco congestivo, arritmias y hipertensión arterial (159). En raras ocasiones se ha observado prolongación del intervalo QT con taquicardia ventricular (160).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones RL, Swanton C, Ewer M. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:791-6.
2. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17:CD005006.
3. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-42.
4. Chen B, Peng X, Pentassuglia L. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:1147-55.
5. Van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD005008.
6. Mather FJ, Simon RM, Clark GM, Von Hoff DD. Cardiotoxicity in patients treated with mitoxantrone on Southwest Oncology Group phase II protocols. *Cancer Treat Rep* 1984;3:25-30.
7. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline *J Clin Oncol* 2017;35:893-911.
8. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003917.
9. de Forni MM, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
10. Schimmel KJ, Richel DJ, Van Den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30:181-91.
11. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29:567-86.
12. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-6.
13. Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima MS. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control* 2004;11:46-9.
14. Lestuzzi C, Viel E, Picano E. Coronary vasospasm as a cause of effort related myocardial ischemia during low dose chronic continuous infusion of 5-fluorouracil. *Am J Med* 2001;111:316-8.
15. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine associated cardiotoxicity revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191-202.
16. Tunio MA, Hashmi A, Shoaib M. Capecitabine induced cardiotoxicity: a case report and review of literature. *Pak J Pharm Sci* 2012;25:277-81.
17. Ang C, Kornblut M, Thirlwell MP, Rajan RD. Capecitabine induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. *Curr Oncol* 2010;17:59-63.
18. Shah NR, Shah A, Rather A. Ventricular fibrillation as a likely consequence of capecitabine induced coronary vasospasm. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:132-5.
19. Ng M, Cunningham D, Norman R. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
20. Morrow PK, Hoff PM. Does the addition of oxaliplatin increase the risk of capecitabine induced cardiotoxicity? *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:76-7.
21. Kremer LC, Bastiaansen BA, Offringa M, Lam J, van Straalen JP, de Winter RJ, et al. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer* 2002;38:686-9.
22. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Drug related thrombosis in hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004;8:E4.
23. Barcelo R, Muñoz A, López Vivanco G. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;104:1110-1.
24. Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
25. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.
26. Gasser A, Tieche M, Brunner K. Neurologic and cardiac toxicity following IV application of methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1561-2.
27. Kettunen R, Huikuri H, Oikarinen A. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol* 1995;75:391-2.
28. Dow E, Schulman H, Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:169-72.
29. Bovelli D, Plataniotis G, Rolla F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Onc* 2010;21:277-82.
30. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C. Cardiovascular complications of cancer therapy, diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
31. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
32. Gustafson DL, Swanson JD, Pritsos CA. Role of xanthine oxidase in the potentiation of doxorubicin induced cardiotoxicity by mitomycin C. *Cancer Commun* 1993;3:299-304.
33. Ma H, Jones KR, Guo R, Xu P, Shen Y, Ren J. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:460-5.
34. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s52501bl.pdf
35. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf
36. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a metaanalysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011;6: e21030.
37. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
38. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
39. Burris H III, Yardley D, Jones S, Houston G, Broome C, Thompson D, et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1621-9.
40. Pérez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004;22:322-9.
41. Hayes DF, Picard MH. Heart of darkness: the downside of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2006;24:4056-8.

42. Stefania M, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 2016;11:123-40.
43. Keefe DL. Trastuzumab associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592-600.
44. Joensuu H, Killokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, Varol N, Ebner T. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
45. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
46. Romond EH, Pérez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER 2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
47. Chien K. Herceptin and the heart. A molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789-90.
48. Suter TM, Cook-bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13:173-83.
49. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:869-78.
50. Jackisch C, Kim S, Semiglazov V, Barton C. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol*. 2015;26:320-5.
51. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, Müller V, Lichinitser M, Jenkins V, et al; PrefHer Study Group. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer*. 2017;86:82-90.
52. Zambetti M, Montemurro F, Morandi P, Zamagni C, Brandes AA, Bisagni G, et al. Safety profile of subcutaneous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer: primary analysis of the SCHEARLY study. *Eur J Cancer*. 2018;105:61-70.
53. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004;5:317-28.
54. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. The deaf and the dumb: The biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res*. 2003;284:54-65.
55. Baselga J. A new anti-ErbB2 strategy in the treatment of cancer: Prevention of ligand-dependent ErbB2 receptor heterodimerization. *Cancer Cell*. 2002;2:93-5.
56. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al.. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*. 2002;2:127-37.
57. Scheuer W, Friess H, Burtcher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*. 2009;69:9330-6.
58. Swain SM, Baselga J, Sung-Bae Kim, Jungsil Ro, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
59. Minckwitz G, Marion Procter, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M. Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122-31.
60. Pienkowski GL, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
61. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278-84.
62. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf
63. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. CLEOPATRA Study Group Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.
64. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/1254271bl.
65. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.
66. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
67. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144-50.
68. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
69. Morris PG. Bevacizumab is an active agent for recurrent high-grade glioma, but do we need randomized controlled trials? *Anticancer Drugs* 2012;23:579-83.
70. Lohmann AE, Chia S. Patients with metastatic breast cancer using bevacizumab as a treatment: is there still a role for it? *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:249-62.
71. Yeung YA, Wu X, Reyes AE 2nd, Vernes JM. A therapeutic anti-VEGF antibody with increased potency independent of pharmacokinetic half-life. *Cancer Res* 2010;70:3269-77.
72. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
73. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Bevacizumab: A Meta-Analysis of More Than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:411.
74. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2013;9:233-42.
75. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Mincu RI, Vernes JM. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
76. Van Cutsem E, Köhne C, Hitre E, Siena S. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.

77. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, Boige V. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-6.
78. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Bachet JB, Boige V. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
79. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Kohne C, Hitre E. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
80. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol* 2011;6:235-43.
81. Cervera Grau JM, Esquerdo Galiana G, Belso Candela A, Llorca Ferrándiz C, Juárez Marroquí A, Maciá E. Complete atrioventricular block induce by rituximab in monotherapy in an aged patient with non Hodgkin's diffuse large B cell lymphom. *Clin Transl Oncol* 2008;10:298-9.
82. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103705s5311b1.pdf
83. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf
84. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2013;9:233-242.
85. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016;39:98-106.
86. Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells. *Immunol Cell Biol*. 2018;96:21-33.
87. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375:1749-55.
88. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, de Almeida DVP, Gomes JR, Haddad FJ. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50.
89. Laubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015;3:11.
90. Zimmmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-25.
91. Tadokoro T, Keshino E, Makiyama A, Sasaguri T, Ohshima K, Katano H, et al. Acute Lymphocytic Myocarditis with Anti-PD-1 Antibody Nivolumab. *Circ Heart Fail* 2016;9:312.
92. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 2015;16:e498-509.
93. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136:2085-7.
94. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64.
95. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Criscuolo G, Triassi M, Bonaduce D, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2017;2:e000247.
96. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.
97. Schutz FA, Je Y, Richards C, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:871-7.
98. Hu B, Lara PN Jr, Evans CP. Defining an individualized treatment strategy for metastatic renal cancer. *Urol Clin North Am* 2012;39:233-49.
99. Yang R, Thomas GR, Bunting S, Johnson DB. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:838-44.
100. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: From rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-96.
101. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Schutz FA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
102. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Goldinger SM, Hofmann L. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-37.
103. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81-3.
104. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Figlin RA, Kuhn JG. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
105. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13:1084-96.
106. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sorafenib and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cortes J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
108. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Je Y, Rosenberg JE. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: Recommendations for the management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007;1:S41-S54.
109. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, Sternberg CN, Davis ID. Final results of the randomized Phase III of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5023-8.
110. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2012;57:1122-9.
111. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
112. Jabbour E, Deininger M, Hoccha A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;17:1-10.
113. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233-7.
114. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to "Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate". *Nat Med* 2007;13:13.

115. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G, et al. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. *Leuk Res* 2008;32:835-6.
116. Trent JC, Patel SS, Zhang J, Araujo DM, Plana JC, Lenihan DJ, et al. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate. *Cancer* 2010;116:184-92.
117. Pérez EA, Koehler M, Byrne J, Araujo DM. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679-86.
118. Spector NL, Yarden Y, Smith B, Lyass L, Trusk P, Pry K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by human EGT receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10607-12.
119. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.
120. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
121. Rini BI, Escudier B, Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
122. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Davis S. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645-55.
123. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Robinson BG. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
124. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-41.
125. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48:964-70.
126. Yamaguchi K, Kanazawa S, Kinoshita Y, Muramatsu M, Nomura S. Acute myocardial infarction with lung cancer during treatment with gefitinib: the possibility of gefitinib-induced thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005;34:48-50.
127. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus Sunitinib as Initial Targeted Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7.
128. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
129. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
130. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473-82.
131. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:5459-68.
132. Eckschlagel T, Plch J, Stiborova M, Jan H. Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Int J Mol Sci* 2017;18.
133. Barbey J, Pezzullo J, Soignet S. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-15.
134. Soignet S, Frakel S, Douer D, Murray D. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
135. Morgan GJ, Davies FE, Cavenagh JD, Jackson GH. Position statement on the use of bortezomib on multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2008;30:1-10.
136. Nowis D, Maczewski M, Mackiewicz U, Goodma J. Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent bortezomib. *Am J Pathol* 2010;176:2658-68.
137. Vogelvang E, van der Moeren MJ, Mijatovic V, Michaelson MD, Molina A. Emerging selective estrogen receptor modulators: special focus on effects on coronary heart disease in postmenopausal women. *Drugs* 2006;66:191-221.
138. Nandur R, Kumar K, Villablanca AC. Cardiovascular actions of selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Prev Cardiol* 2004;7:73-9.
139. Braithwaite RS, Chiebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-47.
140. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta analysis. *Neurology* 2004;63:1230-3.
141. Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 2006;29:785-801.
142. Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008;13:1224.
143. Sánchez-Martínez C, Gelbert LM, Lallena MJ, Alfonso de Dios A. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2015;17:3420-35.
144. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
145. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926-36.
146. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf
147. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010;121:833-40.
148. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Turner S. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: ABCDE Steps to Reduce Cardiovascular Disease in Patients With Prostate Cancer. *Circulation* 2016;133:537-41.
149. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ. Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer? *Eur Urol* 2013;64:159-66.
150. Jespersen M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704-9.

151. Nguyen, Je Y, Schutz FA, Curtis SL. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-66.
152. Scailteux LM, Naudet F, Alimi Q, Vincendeau S, Oger E. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3873.
153. Nguyen PL. Androgen-deprivation therapy and cardiovascular harm: let's not throw out the baby with the bathwater. *Eur Urol* 2014;65:710-2.
154. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, De Reijke TM. Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: A systematic review of nine randomized controlled trials. *Semin Oncol* 2017;44:358-71.
155. Rehman Y, Rosenberg JE. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:13-8.
156. Nadal R, Bellmunt J. The evolving role of enzalutamide on the treatment of prostate cancer. *Future Oncol* 2016;12:607-16.
157. Iacovelli R, Ciccicarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:e645-e653.
158. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
159. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev* 2018;26:122-9.
160. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc* 2017;66(12). pii: e007724.

3. RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD

El uso de la radioterapia (RT) ha llevado a una mejora significativa de la sobrevida en pacientes con cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias que involucran la región torácica y el cuello. Si bien el compromiso cardiovascular puede observarse en el tratamiento radiante de muchas patologías, las que con mayor frecuencia requieren irradiación torácica son el linfoma de Hodgkin y el cáncer de mama, principalmente izquierdo. El seguimiento de grandes cohortes de pacientes sobrevivientes de cáncer demuestra el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida como una de las complicaciones tardías a las que se hallan expuestos. Las complicaciones cardíacas o vasculares son un efecto diferido que puede aparecer años o décadas luego del tratamiento y por ello, si no hay un seguimiento adecuado, pueden no ser detectadas. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico de enfermedad cardíaca es de 19 años y hasta el diagnóstico de enfermedad carotídea es de 17 años postratamiento radiante. Por otra parte, como la enfermedad cardiovascular es altamente prevalente, se requiere un gran número de pacientes para detectar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados y no tratados con RT. La evolución tecnológica en cuanto al tipo de radiación administrada, a la planificación del tratamiento empleado y los equipos de ortovoltaje (RT superficial, 1960), de megavoltaje (bomba de cobalto 1960-1980) y aceleradores lineales (a partir de 1980) muestra una diferencia en la incidencia de enfermedad cardíaca radioinducida a partir justamente de la década de los ochenta, en donde el riesgo relativo se reduce de 2,2 a 1,0 (Tabla 3.1). En general, cuanto mejor es el equipamiento, menor es la dosis en superficie y se logran tratamientos de mayor precisión. Más aún, la introducción de técnicas de RT de alta precisión (a partir de los años noventa la RT tridimensional conformada [3D-CRT] y luego la RT de intensidad modulada [IMRT]; la radioterapia guiada por imágenes o 4D, que considera el movimiento de los órganos (IGRT), y el desarrollo de la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) con dosis ablativas en una o pocas aplicaciones) permite delimitar los volúmenes que se van a tratar así como los órganos para proteger y la posibilidad de cuantificar el volumen del órgano y la dosis recibida, lo cual lleva a minimizar los riesgos de complicaciones. Para el análisis de las complicaciones en general y cardiovasculares en particular, es necesario conocer y analizar en cada paciente datos precisos sobre el tratamiento recibido. Los factores que influyen en el desarrollo de enfermedad cardíaca radioinducida son:

1. Tipo de radiación, equipamiento y planificación: en la Tabla 3.1 se muestra la evolución –a través de las décadas– de los aspectos de tratamiento que han permitido lograr la reducción del desarrollo de enfermedad cardiovascular. El acelerador lineal utiliza radiaciones X de alta energía y logra una mayor penetración en los tejidos y menor dosis en la superficie. Las técnicas de planificación (significa cómo entrego la dosis de radioterapia al órgano blanco y protejo los órganos sanos en riesgo) de alta precisión nos permiten analizar en una curva que relaciona dosis con volumen (histograma) a qué dosis se expone el corazón (dosis máxima y dosis media).
2. El campo radiante recibido: cuanto mayor sea la zona irradiada, sobre todo en el cáncer de mama izquierdo y el linfoma de Hodgkin, mayor será el volumen cardíaco irradiado (Tabla 3.2). Así, la irradiación del manto (todos los ganglios supradiaphragmáticos) tiene mayor probabilidad de complicaciones cardiovasculares que la irradiación delimitada exclusivamente a la zona ganglionar comprometida.

Tabla 3.1. Radioterapia: factores relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida, tecnología, tipo de radioterapia y planificación.

Desarrollo de equipamiento en el tiempo	Década	Tipo de radioterapia	Planificación	Técnicas de radioterapia
Radioterapia superficial	Antes de 1960	Radiación X de baja energía*	No	Anatómica
Bomba de cobalto	1960-1980	Radiación gamma**	Bidimensional	Bidimensional (2D)
Acelerador lineal	Después de 1980	Radiación X de alta energía***	Alta precisión	Tridimensional (3D) Intensidad modulada (IMRT) Guiada por Imágenes (IGRT) Estereotáxica extracraneal (SBRT)

*Baja penetración de radiación. ** Dosis alta en superficie. *** Alta penetración y menor dosis en superficie.

Tabla 3.2. Radioterapia: factores relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida, campo radiante recibido

Zona para irradiar	Zona para irradiar	Especificación
Mama	Volumen mamario Lecho de mastectomía Cadena ganglionar mamaria interna	Glándula mamaria Pared torácica Unilateral o bilateral
Mediastino	Manto Campo comprometido	Áreas ganglionares por encima del diafragma Zona ganglionar afectada

- La dosis recibida (diaria y total): si bien la enfermedad cardiovascular radioinducida se conoce desde 1960, no se sabe con exactitud cuál es la dosis umbral por debajo de la cual no se produce daño, aunque se acepta que a menor dosis existiría un riesgo menor y un período de latencia mayor hasta la aparición de sus efectos indeseables (1). En el metanálisis de Oxford sobre más de 10.000 mujeres irradiadas por cáncer de mama, se analizan las causas de muerte no vinculadas a la neoplasia, estableciéndose la muerte de causa cardíaca como la más frecuente y que está relacionada con la dosis media recibida por el corazón. Cuando esta dosis se encuentra por debajo de 5 Gy, el riesgo es cercano a la unidad (similar a la población general) (2). En el año 2013, una publicación del NEJM mostró que uno de los factores de riesgo principales asociados a eventos coronarios mayores (ECM) fue la dosis recibida sobre el volumen cardíaco (media 4,9 Gy (rango de 0,03 a 28 Gy). Estos ECM se incrementaron linealmente 7,4% por gray de radiación recibido. Si bien esta publicación es criticada en su diseño retrospectivo por haber incluido mujeres irradiadas desde los años 50 hasta el año 2000 con los consiguientes cambios y mejoras actuales en las técnicas radiantes, vuelve a considerar como parámetro para tener en cuenta la dosis media cardíaca y además expone que el tiempo al desarrollo de cardiotoxicidad se extiende a más de 20 años posradioterapia (3). La irradiación del mediastino en dosis altas (diaria mayor de 2 Gy y total mayor de 30 Gy), sobre todo en jóvenes (frecuentemente por linfoma de Hodgkin) aumentan el riesgo de enfermedad arterial coronaria (4,5).
- Uso concomitante de otros fármacos oncológicos: principalmente antraciclinas y trastuzumab.
- Factores dependientes del paciente: la irradiación a edad temprana ofrece mayor posibilidad de desarrollo de compromiso cardíaco. El estudio de Tukenova de radioterapia en niños menores de 15 años curados del cáncer con un seguimiento mayor de 27 años mostró que la principal causa de muerte en este grupo es la cardiovascular superando a las segundas neoplasias y las infecciones (6).

La irradiación del corazón y los vasos con una dosis suficientemente elevada puede dañar cualquier componente, pero existe diferente sensibilidad a la radiación de las estructuras en relación con haber recibido tratamiento a edad temprana o en adultos; de esta manera en los jóvenes todas las estructuras son altamente radiosensibles pero, en los adultos, la mayoría se comportan como radorresistentes, salvo las arterias coronarias que continúan siendo radiosensibles (posibilidad de daño incrementado) (7).

El compromiso cardíaco puede afectar diferentes estructuras:

- Pericardio: se observa bajo la forma de:
 - Pericarditis aguda: aparece semanas después del tratamiento (incidencia actual 2,5%).
 - Pericarditis constrictiva o efusivo-constrictiva con compromiso principalmente del ventrículo derecho: aparece diez años o más después de haber finalizado el tratamiento.

2. Miocardio: se debe a la aparición de bandas de colágeno que reemplazan a los miocitos de la pared anterior del ventrículo izquierdo. La fibrosis miocárdica puede provocar insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica solamente o bien una miocardiopatía restrictiva. Estas se detectan unos 10 años luego del tratamiento. La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva, por disfunción sistólica, que no sea secundaria a un infarto agudo de miocardio (IAM), es un hecho controvertido en diferentes estudios; sin embargo, se ha comunicado la aparición de disfunción sistólica leve asintomática en estudios ecocardiográficos y radioisotópicos (8,9).
3. Válvulas cardíacas: en dos estudios retrospectivos (10,11), en pacientes irradiados a edad temprana (generalmente por linfoma de Hodgkin), se observó un aumento del riesgo de valvulopatía de entre el 6 y el 40%. La irradiación provoca fibrosis valvar, con estimulación de angiogénesis de reparación, calcificación y retracción de las valvas. Las lesiones aparecen unos 20 años luego del tratamiento; son frecuentes la estenosis aórtica, la insuficiencia aórtica y la insuficiencia mitral, que pueden requerir reemplazo valvular, el compromiso fibrótico de la aorta ascendente y, con menor frecuencia, la insuficiencia tricuspídea (12).
4. Sistema de conducción: debido a fibrosis de este pueden observarse bradicardia sinusal, taquicardia sinusal persistente, pérdida de la variabilidad circadiana de la frecuencia cardíaca, enfermedad del nódulo sinusal y bloqueos de conducción en cualquier nivel incluyendo bloqueo auriculoventricular completo.
5. Arterias coronarias: actualmente es la toxicidad cardíaca más frecuente. Produce daño macrovascular y microvascular con menor desarrollo de circulación colateral. La mortalidad por infarto agudo de miocardio es 2,2 a 7,6 veces mayor que en la población general en series históricas (13). La probabilidad de enfermedad crece cuanto más joven es el paciente al ser irradiado, si recibe antraciclinas simultáneamente o si hay factores de riesgo coronario o enfermedad coronaria preexistente. El incremento del riesgo de muerte por infarto de miocardio es estadísticamente significativo a los 5 años; el tiempo medio entre la irradiación y la aparición del infarto es de varios años y el riesgo de mortalidad persistirá aumentado durante un período de 25 años (1). Cabe mencionar que estos datos se basan en poblaciones tratadas con tecnologías anteriores, muchas de las cuales, sin embargo, se siguen utilizando en nuestro país, y que el tratamiento con equipamiento de última generación (3D-CRT e IMRT) muestra una reducción de dichas estadísticas de morbilidad y mortalidad. La enfermedad coronaria puede presentarse en forma asintomática en el 50% de los casos y ser detectada solo por estudios complementarios de provocación de isquemia. En los casos restantes puede ocasionar ángor, infarto de miocardio, disnea, insuficiencia cardíaca o muerte súbita, generalmente producto de la hiperplasia endotelial difusa con lesión grave de la descendente anterior. El tratamiento es similar al de la enfermedad aterosclerótica clásica. Las estrategias actuales han bajado la dosis de radiación sobre la descendente anterior de 31,8 a 7,6 Gy en las últimas tres décadas (14).

En un seguimiento de 28 años, el riesgo de muerte cardiovascular fue de 1,76 (IC 95% 1,34-2,31) en mujeres que recibieron RT y de 1,56 (IC 95% 1,27-1,90) en mujeres que recibieron RT en el lado izquierdo comparadas con las que recibieron RT en el lado derecho (15). En una revisión sistemática que incluyó 289.000 pacientes irradiadas por cáncer de mama, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor para las mujeres con cáncer de mama izquierdo vs. derecho, siendo más evidente luego de más de 15 años de seguimiento (16).

6. Arterias carótidas: pueden detectarse lesiones en las bifurcaciones carótideas y en la arteria subclavia (17).

El metanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) sobre 20.000 mujeres en 40 estudios de RT versus no RT demostró una disminución de la mortalidad por cáncer de mama luego del tratamiento con RT del 13%, pero también una mortalidad del 21% por otras causas (primariamente cardiovasculares). Estos estudios fueron iniciados antes de 1975 y con técnicas radiantes subóptimas (18,19). A partir de entonces se planteó si mejorar la técnica radiante disminuye las complicaciones cardíacas. En estudios llevados a cabo con técnicas modernas y distribución aleatoria (Danish Breast Cancer Cooperative Group [DBCG 82b y 82c]), la RT posmastectomía mejoró la supervivencia sin incrementar la mortalidad cardíaca por enfermedad isquémica o infarto agudo de miocardio en un seguimiento a 10 años (20). Los datos del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) dependientes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos muestran que sobre 309.000 pacientes tratadas (período 1973-2001), 115.000 recibieron RT entre 1973 y 1982 con una mortalidad cardíaca significativamente mayor en mujeres irradiadas en el lado izquierdo, y creciente en proporción con el tiempo de seguimiento más prolongado. Entre 1983 y 1992 las diferencias fueron menos pronunciadas y no significativas, en tanto que a partir de 1992 no se hallaron diferencias (21,22). El estudio con mayor número de pacientes examinadas para toxicidad cardíaca alejada es el *Dutch Late Effects Breast Cancer Cohort*, en el que se estudiaron 7425 pacientes irradiadas entre 1970 y 1986. En el análisis de un subgrupo de 4414 sobrevivientes a más de 10 años, con un seguimiento promedio de 18 años, el riesgo de IAM, angina y fallo cardíaco fue significativamente mayor comparado con la población general sin cáncer de mama (1,33, 1,42 y 1,23, respectivamente). Las pacientes irradiadas antes de 1980 tuvieron las mayores complicaciones (23).

Si bien el daño se puede detectar clínicamente a los 10 años de finalizado el tratamiento, un estudio prospectivo (160 mujeres con RT sobre mama o lecho de mastectomía izquierda) que siguió con SPECT hasta 6 años postratamiento demostró defectos de perfusión hasta en el 60% a los 3 años, pero era posible detectarlos ya desde los 6 meses, cuando el volumen del ventrículo izquierdo incluido dentro del campo radiante era del 5%

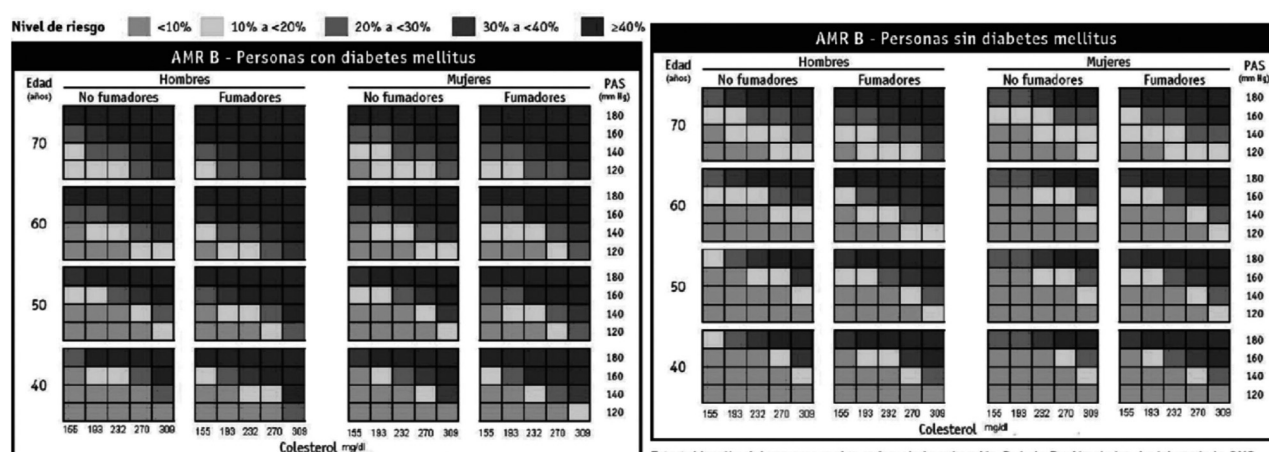
(24). Históricamente, la lesión cardíaca asociada al cáncer de pulmón no fue considerada relevante; sin embargo, algunos datos actuales sugieren que daño cardíaco clínicamente relevante ocurre en pacientes irradiados por esta patología. Los informes del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) con estudios de escalamiento de dosis sugieren que, en el brazo de mayor dosis con mayor exposición cardíaca, la mortalidad fue mayor y que los volúmenes cardíacos expuestos a altas dosis fueron predictores independientes de sobrevida (25).

Estos hallazgos concuerdan con series de escalamiento de dosis y datos del SEER en los que se encontró una asociación entre la tasa de eventos cardíacos (síndrome coronario agudo, arritmias, derrames sintomáticos y pericarditis) en relación con la dosis cardíaca y los factores de riesgo coronarios basales. Los resultados muestran que los eventos ocurren al corto tiempo de finalizada la radioterapia y pueden ser clínicamente relevantes (26).

3.1. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la toxicidad cardiovascular asociada con la radioterapia

- Se recomienda que, en los pacientes que inicien, reciban o haya recibido tratamiento con radioterapia en el tórax o el cuello, se evalúe el riesgo de complicaciones cardiovasculares determinando:
 - edad al momento del tratamiento;
 - campo radiante recibido por el paciente;
 - tipo de radiación;
 - forma de planificación;
 - dosis recibida (diaria y total);
 - volumen total del corazón irradiado, en el caso de radioterapia en el tórax con radioterapia tridimensional; especificación de la dosis media cardíaca recibida;
 - uso concomitante de agentes antineoplásicos potencialmente cardiotóxicos;
 - riesgo cardiovascular empleando alguno de los puntajes (*scores*) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic CORonay Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Ministerio de Salud de la Nación y el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema) (Tabla 3.3) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que, en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido tratamiento con radioterapia en el tórax o en el cuello, se corrijan estrictamente los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, sobrepeso u obesidad, sedentarismo) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que, en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax o en el cuello y presenten antecedentes cardiovasculares (IAM, angina inestable, angina crónica estable, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas, valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, arritmias, accidente cerebrovascular transitorio o definitivo, cirugía cardíaca o de los grandes vasos) o síntomas y signos (ángor, disnea, síncope, soplos cardíacos o vasculares) sospechosos de cardiopatía, se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia, según corresponda, la presencia de enfermedad coronaria, disfunción ventricular, enfermedades valvulares, pericárdicas, trastornos del sistema de conducción o presencia de enfermedad carotídea (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

Tabla 3.3. Predicción de riesgo de padecer un episodio cardio-vascular, mortal o no, en un período de 10 años, según el sexo, la edad, la presión arterial sistólica, el colesterol total en sangre, el consumo de tabaco y la presencia o no de diabetes mellitus.



4. Se recomienda que, en los pacientes mayores de 45 años que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax, se evalúe, 5 años después, enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, electrocardiograma y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
5. Se recomienda que, en los pacientes menores de 45 años que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax, se evalúe, 10 años después, la presencia de enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, electrocardiograma y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
6. Se recomienda que, en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido tratamiento con radioterapia en el tórax y se detecten enfermedad coronaria isquémica, disfunción ventricular, pericardiopatías, valvulopatías o trastornos del sistema de conducción, sintomático o asintomático, se indique el tratamiento convencional de la patología (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
7. Se recomienda que, en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el cuello, se evalúe, 5 años después, la presencia de enfermedad carotídea mediante anamnesis, examen físico y ecodoppler (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
8. Puede recomendarse que, en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax y presenten riesgo cardiovascular moderado (10-19% de eventos en los siguientes 10 años) o alto (mayor de 20% de eventos en los siguientes 10 años), se evalúe la presencia de enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, electrocardiograma y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
9. Puede recomendarse que, en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el cuello y presenten riesgo cardiovascular moderado (10-19% de eventos en los siguientes 10 años) o alto (mayor de 20% de eventos en los siguientes 10 años), se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia la presencia de enfermedad carotídea mediante anamnesis, examen físico y ecodoppler (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
10. No se recomienda que, en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax y presenten riesgo cardiovascular bajo (menor de 10% de eventos en los próximos 10 años), se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia la presencia de enfermedad coronaria, disfunción ventricular o trastornos del sistema de conducción (*Clase III, Nivel de evidencia C*).
11. No se recomienda que, en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el cuello y presenten bajo riesgo cardiovascular (menor de 10% de eventos en los siguientes 10 años), se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia la presencia de enfermedad carotídea (*Clase III, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constone LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656-65.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
3. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:2527.
4. Aleman B, van den Belt-Dusebout A, De Bruin M. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
5. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235-43.
6. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308-15.
7. Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K. Radiation-Induced Cardiovascular Toxicity: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:31.
8. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214-23.
9. Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100-6.
10. Adams MJ, Lipsitz S, Colan SD. Cardiovascular status in long term survivors of Hodgkin disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139-48.
11. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-9.
12. Wethal T, Lund M-B, Edvardsen T, Fosså SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009;101:575-81.
13. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra additive cardio-toxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1486-93.
14. Witteles RM. Radiation therapy for breast cancer: Buyer beware. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:453-4.
15. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:445-52.
16. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairouz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40:73-81.

17. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-7.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
19. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
20. Hojris I, Overgaard M, Christensen J, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999;354:1425-30.
21. Darby S, Mc Gale P, Taylor C, Peto R, et al. Long term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300.000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557-65.
22. Giordano S, Kuo Y, Freeman JL. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:419-24.
23. Hoening M, Botma A, Aleman B. Long term risk of cardiovascular disease in 10 year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
24. Prosnitz R, Hubbs J, Evans E. Prospective assessment of radio-therapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007;110:1840-50.
25. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RT0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-99.
26. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, et al. Dose is an Independent Dosimetric Predictor of Overall Survival in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12:293-301.

3.2. Dispositivos cardíacos y radioterapia

Los dispositivos cardíacos implantables incluyen marcapasos (MP) y cardiodesfibriladores (CDI). De acuerdo con informes recientes (1) ha habido un incremento en el número de dispositivos colocados anualmente: datos europeos estiman 500.000 MP y 100.000 CDI/ año. Por otro lado, la radioterapia constituye un tratamiento eficaz para las neoplasias, y más del 50% de los pacientes con cáncer la requieren o requerirán a lo largo de su evolución, ya sea como tratamiento único o combinado con quimioterapia o cirugía o ambas (2).

El aumento en la expectativa de vida, el mayor riesgo de desarrollar una neoplasia que exija tratamiento radiante y el incremento en el uso de dispositivos cardíacos implantables constituyen elementos para establecer guías para la mejor práctica clínica entre los profesionales involucrados en estos complejos tratamientos que requieren intervención multidisciplinaria.

Desde los primeros dispositivos cardíacos presentados en 1958, la evolución tecnológica ha llevado a cambios en su estructura (principalmente en los semiconductores al pasar de bipolares a complementarios de óxido metálico) que los han vuelto más radiosensibles y, por lo tanto, a requerir mayor cuidado (3).

Los problemas potenciales derivados de los dispositivos y la radioterapia pueden ser divididos en 3 grupos:

- a) **Interferencia electromagnética:** vinculados al campo electromagnético generado durante la aplicación de radioterapia que puede llevar a inhibición o estimulación inapropiada del dispositivo; habitualmente son transitorios y cesan con la suspensión de la aplicación radiante. Sin embargo, en aquellos pacientes dependientes del MP, este puede producir bradicardia sintomática o inestabilidad hemodinámica o asistolia, y en aquellos con CDI, producir terapia de *shock* no requerida (4).
- b) **Efecto directo por dosis acumulada en el dispositivo:** los dispositivos no pueden estar dentro del campo radiante y la dosis que reciben es dosis de rebote por campos cercanos. En relación con este daño, los primeros informes de 1994 de la American Association of Physicists in Medicine (AAPM) establecieron como dosis acumulativa 2 Gy o menor (calculando que la dosis acumulada media para un tratamiento oncológico es de 50 Gy) (5). A partir de estudios clínicos y el Consenso de la Sociedad de Arritmias (HRS) de 2017 se incrementó el umbral de tolerancia hasta 5 Gy (6). En el caso de los CDI, dada su extrema radiosensibilidad, la dosis acumulada permitida es menor de 0,5 Gy (7).

Los fabricantes de los dispositivos informan dosis diferentes: para algunos entre 1-5 Gy; otros no lo mencionan y algunos consideran que no hay dosis segura, lo que constituye un riesgo adicional (8).

- c) **Daño por generación de neutrones secundarios:** cuando la energía de la radiación X emitida por el acelerador lineal es superior a 10 MV, se generan partículas pesadas (neutrones) que pueden producir daño de la memoria RAM de los dispositivos, por lo que estos no deben utilizarse en el caso de pacientes con marcapasos o cardiodesfibriladores (9).

Si bien los porcentajes de ocurrencia de falla son habitualmente bajos, implican un riesgo que va del 2,5% para los marcapasos hasta 7% para los CDI (9).

Conocidos los mecanismos de daño, es imprescindible saber la dosis a la que estará expuesto el dispositivo que dependerá de la localización del tumor para tratar y los campos radiantes diseñados. De esta manera, irradiar en la zona del tórax conlleva un riesgo de que el dispositivo se exponga a dosis superiores a la permitida (10 Gy), cuello y abdomen superior entre 2 y 10 Gy y zonas alejadas 2 Gy (10) (Figura 1).

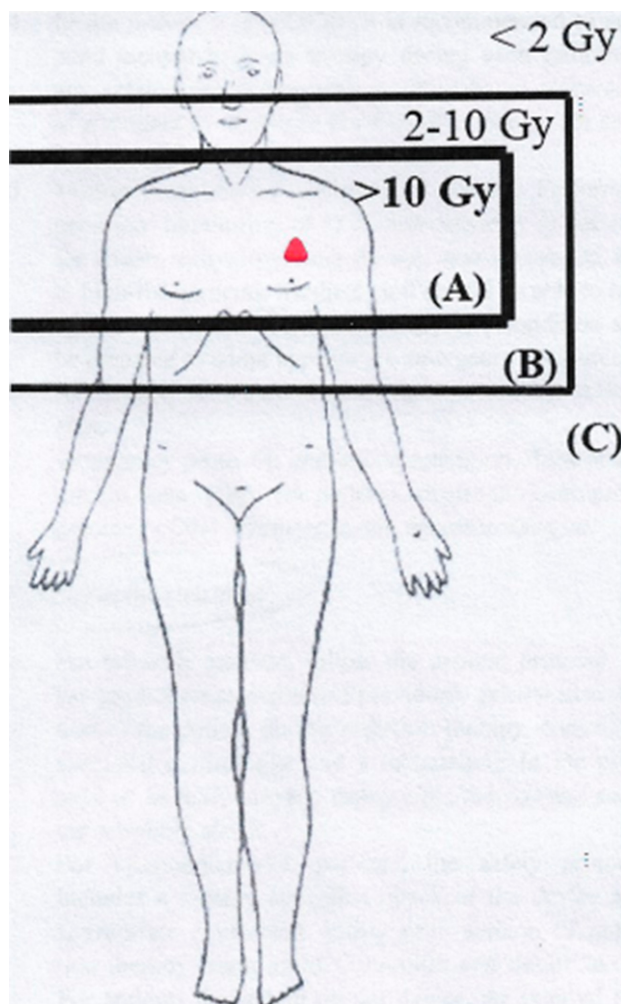


Fig. 1

Medidas de seguridad

Cuando se planifica un tratamiento radiante en paciente con dispositivo de estimulación cardíaca, deben tenerse en cuenta una estratificación de riesgo de acuerdo con la dependencia del marcapasos y la dosis acumulativa en el dispositivo (Tabla 1).

Los cardiodesfibriladores implantables son siempre de alto riesgo para su control por su elevada radiosensibilidad.

El manejo de estos pacientes que deben irradiarse y tienen dispositivos ha de ser multidisciplinario, con el equipo de radioterapia oncológica (médico-técnico-físico) y el equipo cardiológico (médico y técnico del dispositivo referido).

Diferentes guías (europeas, americanas) intentan abordar el cuidado de pacientes con dispositivos. La guía italiana propone un chequeo basado en la estratificación de riesgo como un semáforo: verde, bajo riesgo; amari-

Tabla 1

Relación al dispositivo	Menor de 2 GY	Entre 2-GY	Mayor de 2 GY
No dependiente	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Dependiente	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Alto riesgo

llo, intermedio; rojo, alto riesgo, y la monitorización respectiva: al inicio, en la mitad y al final del tratamiento radiante en los grupos de riesgo bajo y moderado, y control semanal en el grupo de alto riesgo. Para los cardio-desfibriladores implantables, control semanal (11).

En el Instituto MD Anderson se propone un flujograma sobre la base de: recolocar el dispositivo en el caso de que esté en el haz de radiación directo. Con el dispositivo fuera del campo radiante, programarlo a 75 latidos por minuto y controlar por pulso. Dado que es un hospital general, el equipo de cardiología estará alerta: en el caso de que se modifique la frecuencia, pasará a control semanal o de mitad y final del tratamiento si es dependiente o no dependiente del marcapasos, respectivamente. Los cardio-desfibriladores requieren control semanal.

Además de los controles rutinarios de los dispositivos se han descrito manifestaciones por daño radiante hasta 6 meses después del tratamiento, por lo que los chequeos deben continuar una vez finalizado este, al mes, a los 3 meses y 6 meses (12).

Una encuesta realizada en centros de radioterapia de España en relación con el manejo de pacientes con dispositivos, publicada en el año 2018, informa que solo el 39% tiene en cuenta la relación entre marcapasos y radioterapia con políticas para aplicar, y, en estos casos, el 96% refiere al paciente antes del inicio de la radioterapia- al cardiólogo. Sin embargo, no hay coincidencias entre dosis permitida y distancia al campo radiante, por lo cual concluyen que es necesario establecer guías nacionales y crear unidades de cardioncología para el manejo de estos pacientes (13).

Frente a estos pacientes se sugiere:

1. Realizar una correcta anamnesis evaluando el tipo de dispositivo cardíaco (marcapasos o cardio-desfibrilador).
2. Tomar medidas precautorias del dispositivo y de la radioterapia para evitar complicaciones.
3. No utilizar aceleradores lineales de más de 10 MV al irradiar a estos pacientes.
4. Dosis máxima permitida en marcapasos: < 5 Gy.
5. Dosis máxima permitida en cardio-desfibriladores: < 0,5 Gy.
6. Los pacientes con cardio-desfibriladores son siempre de alto riesgo por la elevada radiosensibilidad.
7. Siempre debe haber un especialista en cardiología en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Camm J, Merkely B, Comb JA, Sherr SL. The EHRA white book 2016. The current status of cardiac electrophysiology in ESC Member Countries 2016 www.escardio.org
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104:1129-37.
3. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M, Dunst J, Roser M, et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015;191:393-404.
4. Dobson R, Wright DJ. Management of cardiac implantable devices in patients undergoing radiotherapy. *Curr Probl Cancer* 2018;42:443-8.
5. Marbach JR, Sontag J T, Van Dyk J, Wolbarst AB. Management of Radiation Oncology Patients with Implanted Cardiac Pacemakers. *Med Phys* 1994;21.
6. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkimi-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, et al. HRS consensus statement. *Heart Rythm* 2017;14:e97-e153.
7. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, Van der Borden AJ, et al. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NARO). Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: a new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiation Oncol* 2005;76:93-8. *Radiat Oncol*. 2012 Nov 24;7:198.
8. Bitterman DS, Zei PC, Mak RH. Radiation Safety and Cardiovascular Implantable Electronic Devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:243-6.
9. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:343-56.
10. Salerno F, Gomellini S, Caruso C, Barbara R, Musio D, Coppi T, et al. Management of radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *Radiol Med* 2016;121:515-20.
11. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy. A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIA), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol*. 2018;255:175-83.
12. Management of cancer patients receiving radiotherapy with a cardiac implanted electronic device: A clinical guideline 2015. Published on Society of Radiographers (<https://www.sor.org>)
13. Sabater S, Montero A, López Fernández T, González Ferrer JJ, Arenas M. Management of patients with implanted cardiac devices during radiotherapy: results of a Spanish survey in radiation oncology departments. *Clin Transl Oncol* 2018;20:1577-81.

4. DISFUNCIÓN VENTRICULAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Las definiciones de disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer (DVATC) difieren entre los diversos ensayos y consensos y han ido cambiando a lo largo del tiempo, lo cual torna complejo determinar tanto su tasa de prevalencia como la comparación de diferentes ensayos clínicos (1). Debe destacarse que no se ha llegado a

una definición consensuada entre las distintas sociedades médicas para el seguimiento y monitoreo de la función ventricular, tanto en la fase aguda como crónica y que pueda ser validada por estudios que no sean registros independientes, revisiones retrospectivas u opiniones de expertos.

Los criterios actuales de DVATC exigen una caída de 10 puntos absolutos porcentuales por debajo del valor basal de la FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda), con una FEVI por debajo del valor del límite inferior normal, establecido en 50% (2) o 53% (3), según la definición considerada. Dado que la diferencia entre ambos puntos de corte no significa necesariamente la exigencia de suspender el tratamiento antineoplásico, consideramos preferible una detección temprana a partir de un descenso de la FE por debajo de 53%, a efectos de seleccionar el paciente que requerirá una monitoreo más intensiva.

El rápido ritmo de desarrollo de las terapias oncológicas hace que cada vez haya más fármacos con potencial efecto cardiotoxico que puedan causar DVATC (4). Sin embargo, la mayor evidencia y experiencia clínica existen para las antraciclinas y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor HER2, como el trastuzumab. Además, las antraciclinas, combinadas con otras drogas, forman parte de numerosos esquemas de tratamiento quimioterápico para diversas neoplasias (especialmente cáncer de mama, patologías oncohematológicas y sarcomas). Por lo tanto, en la práctica, suele ser útil discriminar en dos grandes grupos: la DVATC ocurrida bajo esquemas que contienen antraciclinas y la DVATC en el contexto del uso de anti-HER2.

4.1. Incidencia y formas de presentación según los fármacos

La DVATC puede clasificarse respecto del mecanismo de cardiotoxicidad y según la relación con la dosis acumulada y la reversibilidad, en tipo I, que provoca disfunción ventricular izquierda irreversible, y tipo II, reversible. Sin embargo, en la práctica diaria suele existir un solapamiento que hace poco real una división tan arbitraria, especialmente en el escenario del cáncer de mama, en el que muchas pacientes reciben tanto antraciclinas como anti-HER2 como parte de su tratamiento (5).

4.1.1. Antraciclinas

Como hemos visto, la doxorubicina (adriamicina), la daunorrubicina, la epirubicina y la mitoxantrona se encuentran entre las drogas quimioterápicas de uso más frecuente en diferentes tipos de tumores. Son las drogas mejor estudiadas por los años de experiencia en su uso.

Su empleo en el cáncer de mama se ha asociado a tasas superiores al 50-90% de sobrevida a los 5 años, dependiendo del tipo de tumor y el momento del diagnóstico. La mayor supervivencia de esta población ha permitido conocer su perfil de cardiotoxicidad (6, 7). El efecto secundario más frecuente es la disfunción ventricular sistólica o diastólica izquierda, tanto sintomática como asintomática (6). La forma de manifestación de la toxicidad puede ser aguda, subaguda (crónica temprana) o crónica tardía (8). La toxicidad aguda se da durante el período en el cual se administra el tratamiento (luego de la primera dosis o del primer ciclo hasta las 2 semanas posteriores), en la etapa de vigilancia oncológica activa durante la cual el paciente es visto frecuentemente por el oncólogo. La mayoría de estos casos son de disfunción ventricular asintomática; la IC clínica en este período ocurre en menos del 1% de los casos. Puede asociarse a la aparición esporádica de arritmias, desarrollo de derrame pericárdico, dolor precordial y cambios electrocardiográficos inespecíficos. Sin embargo, cuando la dosis acumulada excede el límite de 550 mg/m², la IC ocurre hasta en el 30% de los pacientes.

Se desconoce si el haber experimentado efectos adversos en la etapa aguda o subaguda predispone al desarrollo de cardiotoxicidad en la etapa crónica (9). La forma subaguda o crónica temprana ocurre en el 1,6 a 2,1% de los pacientes tratados, durante el ciclo de administración del fármaco (a más de 2 semanas de finalizado el ciclo y dentro del primer año de inicio del tratamiento) y es dependiente de la dosis. Es el momento en que se registra el primer pico de incidencia de IC o de caída asintomática de la FEVI, que varía en relación con la dosis acumulada administrada. En esta etapa, los controles oncológicos son más espaciados y no siempre incluyen la evaluación de la FEVI, por lo que puede pasar inadvertida en casos asintomáticos u oligosintomáticos. De aquí la importancia de enfatizar la necesidad de la valoración cardiológica basal y periódica a lo largo del tratamiento de estos pacientes, ya que la detección temprana de la disfunción ventricular y su tratamiento oportuno disminuyen su progresión, contribuyendo también en algunos casos a disminuir o evitar las interrupciones del tratamiento oncológico (10).

La forma crónica o crónica tardía clásicamente se ha descrito como de comienzo luego del año del tratamiento. Es de evolución progresiva y se diagnostican nuevos casos hasta 20 años después de finalizada la terapia. Sin embargo, hoy en día se cree que muchos de estos casos, más que de presentación tardía, son de detección tardía, cuando el cuadro está avanzado y los pacientes comienzan a tornarse sintomáticos (10). Varios estudios recientes demuestran que, si el *screening* de los pacientes bajo tratamiento es temprano, la mayoría de los casos se diagnostican dentro del primer año de tratamiento con antraciclinas, como disfunción ventricular izquierda asintomática (11). Suele expresarse como una miocardiopatía dilatada, con deterioro asintomático (la mayoría) o sintomático de la FEVI o con disfunción diastólica. Los casos severos son de mal pronóstico, pudiendo llevar a la IC terminal o muerte o a ambas. En series pequeñas se ha referido una mortalidad del 50% a los 2 años

desde el comienzo de los síntomas. Otras series describen una incidencia de disfunción ventricular que alcanza el 40% a los 10 a 15 años posteriores al tratamiento con antraciclinas, y en la mitad de estos casos la disfunción es moderada a grave (12). Clásicamente se consideró irreversible y dependiente de la dosis total acumulada de antraciclinas. No obstante ello, muchos de los pacientes clasificados dentro del grupo de disfunción tardía representan la evolución avanzada del compromiso ventricular temprano no diagnosticado y potencialmente tratable con posibilidad de reversión (13).

La Tabla 1 muestra la probabilidad de desarrollar DVATC por las drogas antineoplásicas de uso más frecuente, entre ellas la inducida por doxorrubicina. Estos datos llevaron a la recomendación de no superar los 400 a 550 mg/m² como dosis total acumulada durante el tiempo de vida. No obstante ello, existe variabilidad en la tolerancia a los efectos adversos con dosis crecientes, observándose toxicidad incluso con bajas dosis (14, 15). La epirubicina y la idarrubicina se asocian a una menor incidencia de IC (16). En forma empírica se han establecido dosis limitantes para cada una de las drogas: doxorrubicina 450-550 mg/m², daunorrubicina 400-550 mg/m², epirubicina 650 mg/m², idarrubicina 150-225 mg/m², mitoxantrona 120-140 mg/m² (9).

Fisiopatología de la cardiotoxicidad por antraciclinas

Históricamente se consideró que el principal mecanismo de cardiotoxicidad de las antraciclinas era la formación de radicales libres de oxígeno. Actualmente se sabe que el paso inicial que produce el daño es la interacción de la droga con la enzima topoisomerasa II (TOP2), responsable de mantener la tensión y las características topológicas de las moléculas de ADN. Hay dos tipos de TOP 2: TOP 2 alfa, presente en tumores de rápida división, y TOP 2 beta, de expresión ubicua y presente, entre otras localizaciones, en los miocardiocitos. Las antraciclinas bloquean ambos tipos de topoisomerasas. Al intercalarse con las hebras de ADN y formar complejos con TOP2, se disrupcionan la actividad de la enzima y se generan reacciones de daño que producen radicales libres y llevan a la muerte celular (17, 18).

También están implicados mecanismos apoptóticos; cambios en la vía de transcripción de la producción de ATP en los miocitos; regulación en menos del ácido ribonucleico (ARN) del retículo sarcoplasmático, que disminuye la contractilidad, y defectos respiratorios celulares por daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial. La disfunción mitocondrial provoca cambios en la homeostasis del calcio y en la función contráctil, lo cual explica también que una de las manifestaciones más tempranas de la cardiotoxicidad sea la disfunción diastólica (19, 20).

4.1.2. Anticuerpos monoclonales

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento del cáncer de mama con receptor HER2+ (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano positivo), el cual representa el 20% aproximadamente de las pacientes con esta patología (21). Su utilización redujo un 33% la mortalidad. La cardiotoxicidad del trastuzumab se manifiesta generalmente como una reducción asintomática de la función ventricular izquierda y menos frecuentemente por síntomas de insuficiencia cardíaca, presentación que es variable según el esquema terapéutico aplicado. Cuando se usa en forma concomitante a las antraciclinas se describen tasas máximas de disfunción ventricular asintomática del 30% y de IC grave del 4,1% (22, 23). La incidencia más baja se observó en los esquemas sin antraciclinas o que separan temporalmente ambas drogas (24). Un intervalo de tres meses entre el fin de las antraciclinas y el inicio del trastuzumab tuvo una incidencia menor de efectos adversos, similar a la de aquellos que no habían recibido antraciclinas previamente, por lo cual se podría inferir que el trastuzumab actuaría como un modulador de la toxicidad de las antraciclinas, al ser administradas en una etapa en la cual los miocitos aún se hallan vulnerables, y podría favorecer el agotamiento de los mecanismos compensadores de la IC (9). A diferencia de las antraciclinas, la cardiotoxicidad inducida por el trastuzumab no depende de la dosis, no se observan alteraciones estructurales en la biopsia miocárdica y generalmente es reversible a lo largo del tiempo de seguimiento de los pacientes (25, 26). El mecanismo de los efectos tóxicos se considera relacionado con la interacción del trastuzumab y los receptores del factor de crecimiento epidérmico en la superficie del miocardiocito. Esta inhibición interfiere con el crecimiento normal, la reparación y la sobrevivencia del miocito y produce depleción de ATP y disfunción contráctil. Los factores de riesgo asociados con cardiotoxicidad se mencionan en la Tabla 2. Ado-trastuzumab-emtansina es un anticuerpo monoclonal conjugado anti-HER2 que se utiliza en paciente con cáncer de mama refractario metastásico con muy baja tasa de toxicidad cardiovascular (27).

El bevacizumab es otro anticuerpo monoclonal, dirigido contra el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), que está presente en la angiogénesis tumoral. Se utiliza como terapia coadyuvante en tumores sólidos avanzados de mama, pulmón, colorrectal y renal. Los datos disponibles parecen mostrar una tasa de IC baja, 2% en pacientes con terapia con antraciclinas previa (28).

4.1.3. Otras quimioterapias y su potencial cardiotóxico

La Tabla 1 muestra la incidencia de desarrollo de DVATC para otros grupos de drogas quimioterápicas de uso frecuente en el tratamiento del cáncer.

4.1.4. Estratificación de riesgo para el desarrollo de DVATC

La Tabla 2 muestra los factores de riesgo asociados con el desarrollo de DVATC. Se consideran pacientes de riesgo bajo aquellos sin factores de riesgo; de riesgo moderado, los que tienen 1-2 factores de riesgo y de riesgo alto y

Tabla 1. Incidencia de disfunción ventricular izquierda asociada a las drogas antineoplásicas de uso más frecuente

Droga	Incidencia (%)	Droga	Incidencia (%)
Antraciclinas		Anticuerpos monoclonales	
Doxorubicina		Trastuzumab	1,7-20,1
400 mg/m ²	3-5	Bevacizumab	1,6-4
550 mg/m ²	7-26	Pertuzumab	0,7-1,2
700 mg/m ²	18-48	Inhibidores de la tirosin quinasa	
Idarubicina (90 mg/m ²)	5-18	Sunitib	2,7-19
Epirubicina (900 mg/m ²)	0,9-11,4	Pazopanib	7-11
Mitoxantrona (120 mg/m ²)	2,6	Sorafenib	4-8
Antraciclina liposomal	2	Desatinib	2-4
Agentes alquilantes		Imanitib	0,2-2,7
Ciclofosfamida	7-28	Lapanitib	0,2-1,5
Ifosfamida <10 g/m ²	0,5	Nilonitib	1
Ifosfamida 2,5-16 g/m ²	17	Inhibidor de los proteosomas	
Antimetabolitos		Carfilzomib	11-25
Clofarabine	27	Bortezomib	2-5
Agentes antimicrotúbulo			
Docetaxel	2,3-13		
Paclitaxel	<1		

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad miocárdica según el tipo de tratamiento oncológico

Factores de riesgo para DVATC	Antraciclinas	Anti HER 2	Anti VEGF
Genéticos	Si	No establecido	No establecido
Edad < 15 o > 65 años	Si	Si	No establecido
Género Femenino	Si	No establecido	No establecido
HTA	Si	Si	Si
Enfermedad Coronaria	Si	Si	Si
IRC	Si	No	No
IMC > 30		Si	
FEVI basal entre 50 y 55%	Si	Si	No establecido
DVATC, cardiopatía o ICC previas	Si	Si	Si
Uso concomitante o previo de otras quimioterapias * o radioterapia	Si	Si**	Si
Dosis Acumulada	Si	No	No

* Terapias alquilantes, antimicrotúbulos o inmunoterapia; ** para los pacientes que reciben anti HER 2 también se incluye el uso concomitante o reciente (intervalo de separación < 3 meses) de antraciclinas

los que tienen más de 2 factores. Además, la administración $> 300 \text{ mg/m}^2$ de adriamicina se considera un factor de riesgo en sí mismo(7). Existe a su vez un elemento de difícil predicción, que es la susceptibilidad individual de ciertos pacientes a la droga, independiente de la dosis acumulada. Se han descrito casos de pacientes con deterioro de la función ventricular aun con dosis inferiores a 300 mg/m^2 y, en el otro extremo, con buena tolerancia a dosis superiores a 1000 mg/m^2 . Existe limitada evidencia de toxicidad asociada a factores predisponentes genéticos, tanto de polimorfismos en genes que codifican para enzimas que intervienen en el metabolismo de las drogas, como de portación de mutaciones de cardiopatías familiares que podrían ponerse de manifiesto al ser sometidas a la noxa cardiotóxica. Ampliar el conocimiento de estos aspectos y completar la validación diagnóstica y pronóstica es aún una tarea pendiente (29-31).

4.2. Diagnóstico

Todos los pacientes que serán tratados con fármacos oncológicos potencialmente cardiotóxicos deben tener un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes y factores de riesgo cardiovasculares, incluida una evaluación clínica cardiovascular. Muchas veces el tratamiento del cáncer comienza con una cirugía, y la valoración preoperatoria es un buen momento para el primer contacto del paciente con el equipo de cardio-oncología. Más allá de la valoración prequirúrgica, es fundamental que el abordaje del grupo tratante contemple el tratamiento de los factores de riesgo modificables, teniendo en cuenta primariamente el abordaje oncológico y también los factores de riesgo vinculados al desarrollo de cardiotoxicidad. Por lo tanto, deberán identificarse los pacientes de alto riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad (véase Tabla 2). La presencia de antecedentes de enfermedades cardíacas (infarto, valvulopatías significativas, miocardiopatías), la edad mayor de 65 años, el antecedente de disfunción ventricular izquierda aun asintomática, de tratamiento previo con antineoplásicos o la irradiación torácica previa definen un subgrupo de mayor riesgo. Los índices de riesgo disponibles no han sido validados prospectivamente y no reemplazan el juicio clínico individualizado. La detección de la disfunción sistólica asintomática es de suma importancia a efectos de determinar la factibilidad de inicio o continuidad del esquema quimioterápico, el inicio de tratamiento para cardioprotección en un estadio B del desarrollo de la insuficiencia cardíaca o establecer la necesidad de un monitoreo más intensiva de la función ventricular (32).

En el examen clínico debe pesquisarse la presencia de signos de IC. Debe realizarse un ECG para detectar signos de miocardiopatía o trastornos de la conducción. Se recomienda la monitoreo frecuente de los signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos. La realización de un ecocardiograma Doppler en situación basal, previamente al inicio del tratamiento quimioterápico, permite conocer la FEVI basal y definir la cardiotoxicidad durante el seguimiento.

4.2.1. Imágenes

La evaluación integral y temprana de los efectos cardiotóxicos se realiza habitualmente mediante la ecocardiografía Doppler color. El objetivo fundamental es detectar el descenso de la FEVI en pacientes asintomáticos durante el curso de la quimioterapia (3, 33). Con el ecocardiograma Doppler color se obtiene tanto información hemodinámica como cardíaca estructural, incluida la función diastólica, cuya alteración puede predecir el desarrollo de IC (34). Además, es un estudio no invasivo, de bajo costo, repetible, sin necesidad de radiación, que puede efectuarse en la cabecera del paciente, y ampliamente disponible en nuestro país. El ecocardiograma Doppler es la técnica de elección para la evaluación global de las cámaras cardíacas y para la valoración periódica de la FEVI. A pesar de la variabilidad del 10%, cercana al valor de definición de cardiotoxicidad miocárdica, el ecocardiograma bidimensional es la modalidad utilizada habitualmente para el cálculo de la FEVI. La utilización de ecocardiograma bidimensional con contraste mejora la correlación con la FEVI analizada por resonancia cardíaca. En este sentido, el ecocardiograma 3D presenta la menor variabilidad interobservador e intraobservador y mejora la precisión en el cálculo de la FEVI. Muestra como limitación la falta de disponibilidad en la mayoría de los centros, requiere buena ventana ultrasónica y experiencia del operador, demanda un poco más de tiempo y subestima los volúmenes levemente. Sus ventajas son su alta reproducibilidad, el no requerimiento de modelos geométricos, elimina la inadecuada alineación apical de ventrículo izquierdo ("forshortening") y presenta una buena correlación con la resonancia cardíaca (35).

La adquisición de imágenes mediante ventriculografía radioisotópica también aporta información sobre la FEVI, pero su uso es limitado debido a la exposición a la radiación. La determinación de la FEVI mediante estudios radioisotópicos ofrece la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores que la ecocardiografía y puede ser superior en pacientes con ventana ultrasónica dificultosa (obesos, cirugía o radioterapia torácica previa). Sus inconvenientes son la exposición a radiación y una limitada información sobre la estructura cardíaca y la función diastólica (36).

No obstante no ser una prueba de primera elección, en pacientes adecuadamente seleccionados por la presencia de una mala ventana ecográfica, dificultad en la evaluación de la disfunción ventricular izquierda o ante la necesidad de caracterizar con mayor precisión el daño cardíaco, puede ser también de utilidad el uso de la resonancia magnética (RM) para evaluar la función, la perfusión miocárdica y la caracterización tisular.

La monitoreo no invasiva tiene una buena relación costo-beneficio y se asocia con una tendencia hacia la reducción de la morbilidad cardíaca durante la administración de antraciclina (37). La principal limitación de las técnicas de imágenes es que solo pueden detectar los efectos tóxicos cuando el daño cardíaco producido es suficiente para provocar deterioro funcional.

Si bien la FEVI es el parámetro universalmente utilizado para la toma de decisiones, no es sensible para la detección temprana del compromiso cardíaco subclínico, y está influida por los cambios de precarga y poscarga que conducen a cambios transitorios en ella. Se han utilizado también otras determinaciones de la función sistólica y diastólica para evaluar el desarrollo de cardiotoxicidad en forma temprana. La determinación de las velocidades miocárdicas con Doppler tisular a nivel del anillo mitral se ha comunicado como más sensible para la detección de disfunción ventricular incipiente (38) patrón restrictivo, y la relación E/E' aumentada (mayor de 15) es un parámetro específico de aumento de la presión de fin de diástole y se asocia con el desarrollo de IC (39).

Actualmente, la determinación de la deformación y de la velocidad de deformación (*strain* y *strain rate*) son técnicas con un papel preponderante en la detección temprana de disfunción ventricular (40, 41). El *strain* detecta la disfunción miocárdica previamente a la aparición de alteraciones volumétricas y reducción de índices de *performance* y función ventricular. El *strain* longitudinal global (SLG) es más sensible y tiene menor variabilidad que el *strain* radial y el circunferencial. El SLG es un predictor significativo e independiente de mortalidad cardíaca y eventos cardíacos mayores, con un valor pronóstico superior a la FEVI según algunos autores (42).

Distintos autores encontraron que el deterioro del *strain* precede a la caída de la FEVI en pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab o antraciclina, y que el SLG fue un predictor independiente de la posterior reducción de la FEVI, hallazgos que han sido corroborados en metanálisis (43, 44).

En general se acepta que una reducción del SLG superior al 10% o que un valor inferior a -19% sirve para predecir la posterior ocurrencia de DVATC (46). Otros autores consideran relevante una reducción del SLG > 15%, e irrelevante si el SLG disminuye menos de 8% (46, 47).

El *strain* ventricular es un método de rápida y fácil adquisición. Su variabilidad interobservador e intraobservador es < 4% y < 6%, respectivamente. Una de sus limitaciones se debe a una cuestión técnica, ya que cada marca de *software* arroja un valor diferente con respecto a las otras. Por ello se recomienda que, a los pacientes seguidos con esta técnica, se les realice el estudio siempre en el mismo laboratorio de ecocardiografía y con el mismo equipo (3, 48).

Los ensayos clínicos sobre *strain* como predictor de DVATC han incluido a pocos pacientes, y al día de hoy no hay consenso con respecto a si la caída del SLG debe conducir a cambios en las conductas clínicas para con los pacientes. Actualmente hay estudios en curso diseñados para tratar de responder a esa pregunta (49).

4.2.2. Biomarcadores

La principal estrategia para minimizar la cardiotoxicidad es su detección temprana, especialmente en los pacientes con riesgo alto de padecerla, para poder instituir a tiempo un tratamiento preventivo de la disfunción ventricular. Los métodos de imágenes utilizados actualmente diagnostican la disfunción del ventrículo izquierdo cuando el daño estructural y funcional ya ha ocurrido y no permiten implementar estrategias preventivas, solamente terapéuticas (50). Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación temprana de la cardiotoxicidad, permitiendo la identificación de los pacientes vulnerables al desarrollo de disfunción ventricular izquierda e implementar un tratamiento preventivo de esta. Esto es de suma importancia ya que, una vez presente, la recuperación de la disfunción ventricular se da en menos de la mitad de los casos a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado (10). Por otro lado, son una herramienta mínimamente invasiva; su determinación puede repetirse de manera fiable y no requieren la experiencia del operador para interpretar el resultado, lo cual los hace atractivos para el uso clínico.

4.2.2.1. Troponinas

Las troponinas son marcadores de lesión miocárdica por excelencia y el criterio diagnóstico para la definición de infarto de miocardio (51). Sin embargo, a través del tiempo, su uso diagnóstico y pronóstico se ha extendido a otros contextos, no necesariamente de lesión aguda, y tiene valor pronóstico demostrado en pacientes con IC crónica (52). En quienes han recibido diversos quimioterápicos se han detectado niveles elevados tanto de troponina T como de troponina I al ser determinados tempranamente en relación con el momento de recibir el tratamiento antineoplásico. Esto se correlaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción ventricular izquierda en el seguimiento (53). En pacientes que reciben trastuzumab y muestran elevaciones de la troponina I existe una posibilidad mayor de que presenten disfunción ventricular y que tengan una probabilidad menor de recuperación con respecto a aquellos pacientes que mantienen los niveles de troponina dentro del rango normal (54). Los niveles elevados de troponina luego de recibido el tratamiento quimioterápico podrían detectar tempranamente la lesión miocárdica, antes de que la disfunción ventricular se establezca. Si bien en los últimos años ha habido resultados alentadores sobre el uso de las troponinas en este contexto, se requieren más estudios para confirmar su utilidad y especialmente para determinar el momento ideal para su determinación, que aún no está establecido (55, 56).

4.2.2.2. Péptidos natriuréticos

El BNP y el NT-proBNP son los más estudiados en el ámbito de la IC crónica, escenario en el cual se han definido como marcadores de valor pronóstico y posible guía del tratamiento de los pacientes en este contexto (57, 58). En el ámbito de la disfunción ventricular izquierda y la IC asociadas con cardiotoxicidad por quimioterápicos hay suficiente evidencia de que las elevaciones persistentes de estos marcadores se asocian con mayor riesgo de desarrollo de disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica) con respecto a aquellos que tienen elevaciones transitorias de estos marcadores o los mantienen dentro del rango normal (59-61).

Recomendaciones para el empleo de biomarcadores

Los biomarcadores pueden ser útiles para la detección temprana de cardiotoxicidad, pero no tienen una indicación clínica de rutina (*Clase IIB, Nivel de evidencia C*).

4.2.3. Biopsia endomiocárdica

Por ser el método más sensible y específico para demostrar las alteraciones histopatológicas irreversibles provocadas por las antraciclinas, puede considerarse el método patrón para el diagnóstico. Sin embargo, su uso se halla muy limitado por ser invasivo, presentar algunos riesgos y no ser de utilidad en un seguimiento seriado.

4.2.4. Evaluación cardiovascular basal y seguimiento durante el tratamiento antineoplásico

Se debe obtener una evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento para la comparación con estudios posteriores y se recomienda que la misma metodología inicial se utilice durante el seguimiento para facilitar la comparación seriada. Es importante que esta valoración (sobre todo en pacientes de alto riesgo) se complemente de inicio con una valoración cardiológica clínica a cargo de un cardiólogo que esté en contacto con los oncólogos tratantes, para garantizar el diálogo entre especialistas ya desde un comienzo y consensuar conductas si fuera necesario. Con una FEVI $\leq 40\%$ no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con fármacos de alto potencial cardiotóxico, y con una FEVI $> 40\%$ y $< 53\%$ se debe evaluar conjuntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo o eventualmente con una monitoreo más intensiva. Remitimos al lector a la [Tabla 2](#) que contempla los factores de riesgo para el desarrollo de DVATC.

Durante el tratamiento oncológico, la selección de la modalidad de monitoreo de la FEVI a lo largo de este dependerá de la disponibilidad, reproducibilidad, costo, toxicidad y experiencia de cada centro. Se recomienda utilizar siempre la misma modalidad y, en el caso de las imágenes, es fundamental comparar la función ventricular mediante el análisis de las imágenes grabadas en video. (Tabla 3)

Los Gráficos 1 y 2 son un flujograma que resume los componentes de la valoración cardio-oncológica inicial y el seguimiento cardio-oncológico durante el tratamiento oncológico en los escenarios clínicos más frecuentes (uso de antraciclinas, trastuzumab e inhibidores de la tirosin quinasa) (62)

El Gráfico 3 resume las conductas por tomar tanto en la situación basal previa al inicio del tratamiento oncológico como durante su transcurso, en función de cómo evolucione el paciente desde lo clínico y en relación con el desarrollo de DVATC, detectada a través del deterioro en los parámetros de la función sistólica y/o el resultado positivo de marcadores de lesión miocárdica. La codificación en colores emulando un semáforo es, además, una forma clara de rotular el riesgo inicial del paciente para el desarrollo de DVATC y de establecer niveles de alerta para la continuidad del tratamiento oncológico y el eventual inicio de tratamiento antirremodelado o para la insuficiencia cardíaca en cada paciente (63). Es de destacar que la decisión de suspender el tratamiento oncológico potencialmente cardiotóxico siempre deberá ser consensuada con los oncólogos tratantes del paciente, contemplando cada caso de forma individual y en el contexto terapéutico correspondiente, según se trate de terapia adyuvante o neoadyuvante. Para los pacientes en **situación basal**, el **color verde** implica que pueden seguir adelante con el tratamiento oncológico propuesto ya que presenta riesgo bajo para el desarrollo de DVATC; el **color rojo** significa que el paciente presenta disfunción ventricular basal y contraindicación para recibir tratamiento con potencial cardiotóxico; estos pacientes deben recibir tratamiento antagonista neurohormonal. Los pacientes en **color amarillo** son pacientes con riesgo elevado para desarrollar DVATC o bien con disfunción ventricular leve a moderada en situación basal. Se aconseja que reciban tratamiento antirremodelado. La posibilidad de iniciar un tratamiento oncológico con potencial cardiotóxico deberá ser consensuada con los oncólogos tratantes, como ya se ha mencionado.

Para quienes se encuentran en **seguimiento cardio-oncológico intratamiento quimioterápico**, el **color verde** implica que el paciente puede continuar con el tratamiento oncológico propuesto por no presentar signos de DVATC, y continuar la monitoreo de la FEVI durante el tratamiento de forma convencional (véase Gráfico 1). Los pacientes que cumplan criterios para **color rojo** han desarrollado DVATC y deben suspender el tratamiento oncológico con potencial cardiotóxico. En estos casos se intensificará la monitoreo de la FEVI, se instaurará el tratamiento para la disfunción ventricular o la insuficiencia cardíaca y se informará al oncólogo

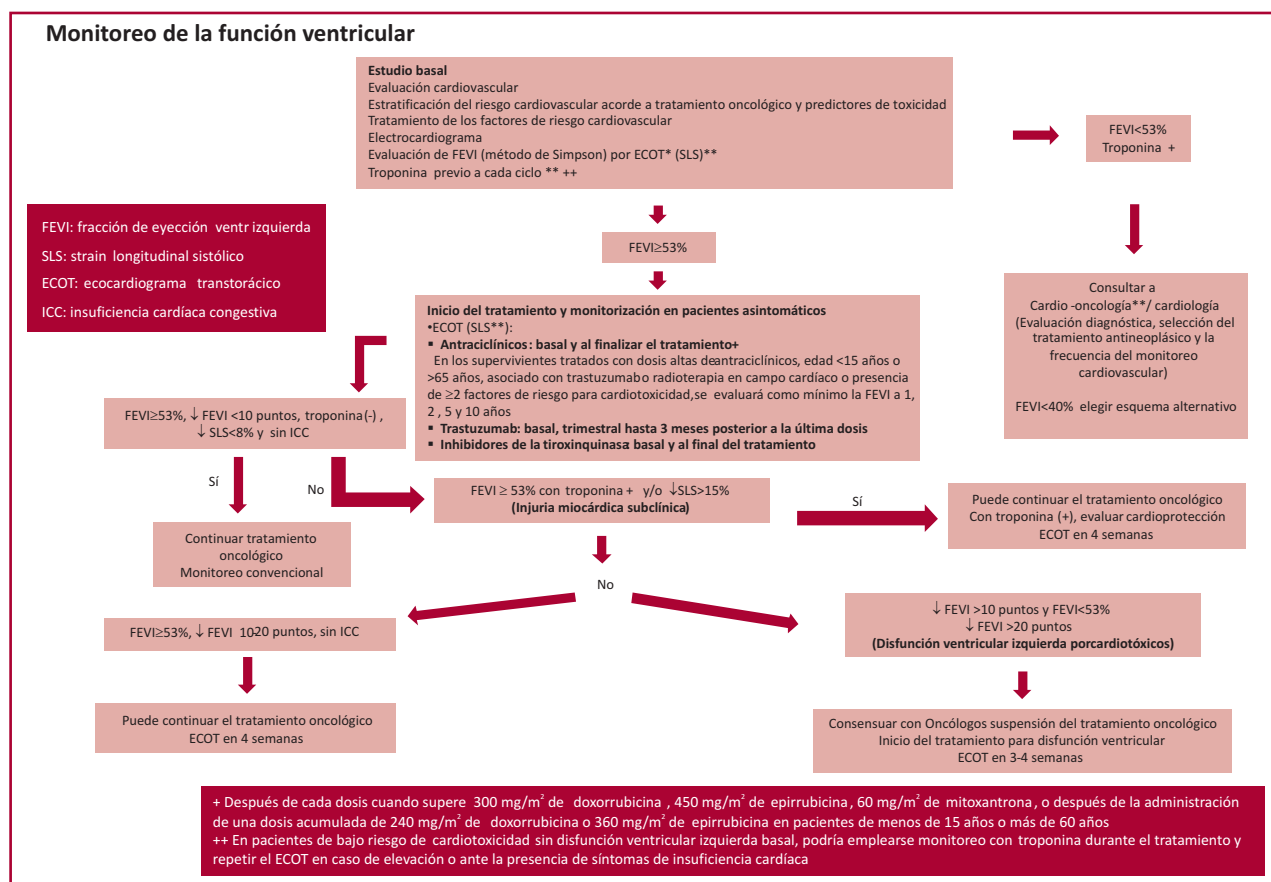
Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de la disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer

Recomendaciones para el manejo de la disfunción ventricular izquierda	Clase	Nivel de evidencia
– Los pacientes que serán tratados con drogas oncológicas potencialmente cardiotóxicas deben tener un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes y factores de riesgo cardiovasculares, incluida una evaluación clínica cardiovascular en el grupo de alto riesgo.	I	C
– Se debe obtener una evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento para la comparación con estudios posteriores, y se recomienda que la misma metodología inicial se utilice durante el seguimiento para facilitar la comparación seriada.	I	C
– Con una FEVI $\leq 40\%$ no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con drogas de alto potencial cardiotóxico	I	C
– Con una FEVI $>40\%$ y $<53\%$ se debe evaluar conjuntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo o eventualmente un monitoreo más intensivo.	I	C
– Los pacientes en tratamiento con antraciclinas deben ser monitoreados con fracción de eyección al completar una dosis acumulada de 240 mg/m ² , al finalizar el tratamiento, y a 1, 2, 5 y 10 años o ante la aparición de síntomas.	I	C
– Los pacientes en tratamiento con trastuzumab deben ser evaluados con fracción de eyección basal y cada 3 meses hasta el tercer mes posterior a la última dosis o ante la aparición de síntomas.	I	C
– Si durante el seguimiento la fracción de eyección se reduce a $<53\%$ o cae 20 puntos porcentuales manteniéndose por encima de 53%, se recomienda inicio de tratamiento antiremodelado y monitoreo de FE mensual.	I	C
– Si durante el seguimiento la fracción de eyección se reduce a $<45\%$ o cae 10 puntos porcentuales manteniéndose por encima de 45%, se recomienda inicio de tratamiento antiremodelado, monitoreo de FE mensual y alertar al oncólogo para suspender tratamiento oncológico.	I	C
– Se recomienda el inicio del tratamiento para la disfunción ventricular asintomática y la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos y antialdosterónicos) en pacientes con síntomas o disfunción ventricular izquierda asintomáticos (<i>Clase I, Nivel de evidencia A</i>).	I	A
– Se recomienda el tratamiento con resincronizador y/o cardiodesfibrilador implantable, de acuerdo con las recomendaciones del Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, para pacientes con expectativa de vida superior a un año (<i>Clase IIa, Nivel de evidencia C</i>).	IIa	C
– Se recomienda el trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico y deterioro grave de la función sistólica ventricular izquierda y sin evidencias de recurrencia de cáncer luego de 5 años de finalizado el tratamiento antineoplásico (<i>Clase IIa, Nivel de evidencia C</i>).	IIa	C

tratante para la revaloración del tratamiento oncológico de forma individual. Los pacientes en **color amarillo** no cumplen con los criterios estrictos para definir DVATC pero presentan caídas en los parámetros de función sistólica y/o marcadores bioquímicos de lesión miocárdica positivos. Se aconseja que reciban tratamiento antirremodelado con la intención de disminuir la progresión de la disfunción ventricular y que continúen con su tratamiento oncológico como estaba planificado. Es de suma importancia alertar al oncólogo tratante de la situación del paciente (63).

4.3. Prevención del desarrollo de la DVATC

La reducción del riesgo para el desarrollo de DVATC se basa en una serie de medidas, como la limitación de la dosis acumulada de antraciclinas, la administración en infusión en lugar de bolo intravenoso (IV), el uso cuando sea posible de análogos menos cardiotóxicos y el empleo de agentes cardioprotectores. La doxorubicina liposomal comparada con la convencional redujo significativamente la cardiotoxicidad clínica (OR 0,18, IC 95% 0,08-0,38; $p < 0,0001$) y subclínica (OR 0,31, IC 95% 0,20-0,48; $p < 0,0001$). La infusión en bolo de epirubicina



Cuadro 1. Monitoreo de la función ventricular en pacientes tratados con drogas antineoplásicas con potencial efecto cardiotoxico

o doxorubicina aumentó el riesgo de cardiotoxicidad clínica (OR 4,13, IC 95% 1,75-9,72; $p = 0,001$) y subclínica (OR 3,04, IC 95% 1,66-5,58; $p < 0,001$) respecto de la infusión continua. Muchas de las intervenciones preventivas presuntamente cardioprotectoras se han evaluado en ensayos sin asignación aleatoria, con sesgos de inclusión y seguimiento. Se han realizado estudios con asignación aleatoria con diversas drogas combinadas con antraciclínicos, frente a antraciclínicos solos o con placebo. Así, se han estudiado la *N*-acetil cisteína, una combinación de *N*-acetil cisteína con vitaminas C y E (65), el verapamilo (66), la coenzima Q 10 (67), la L-carnitina (68), el carvedilol (69) y la amifostina (70). En todos estos casos hubo limitaciones metodológicas, escaso número de pacientes y por lo tanto bajo poder estadístico. En ninguno de ellos se evidenció efecto cardioprotector de la intervención.

En diez ensayos de asignación aleatoria se evaluó la administración de dexrazoxano, un agente quelante del hierro. En ocho de ellos se evaluó la ocurrencia de IC clínica, con 1561 pacientes en total (769 adjudicados a dexrazoxano y 792 a grupo control). El metanálisis de estos ocho estudios demostró marcado beneficio con la intervención (RR 0,18, IC 95% 0,10-0,32; $p < 0,0001$) (71). En cinco estudios se evaluó la combinación de IC clínica y disfunción ventricular asintomática, y la intervención redujo significativamente el punto final (RR 0,29, IC 95% 0,20-0,41; $p < 0,0001$). No hubo evidencia firme de que el uso de dexrazoxano se asociara con disminución de la tasa de respuesta al tratamiento con antraciclínicos (RR 0,89, IC 95% 0,78-1,02; $p = 0,08$). No hubo diferencias significativas en la sobrevida o la aparición de malignidad secundaria. En animales de laboratorio, el tratamiento previo o concomitante a la administración de antraciclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de la angiotensina II ha demostrado que previene o atenúa el efecto cardiotoxico de aquellas, evidenciado por estudios bioquímicos (actividad oxidativa, liberación enzimática), ecocardiográficos o anatomopatológicos (72-77). Varios resultados similares se han visto en el mismo contexto en algunos estudios con el uso de betabloqueantes (78-80). En seres humanos, la evidencia es menos firme, con poca evidencia aún acerca

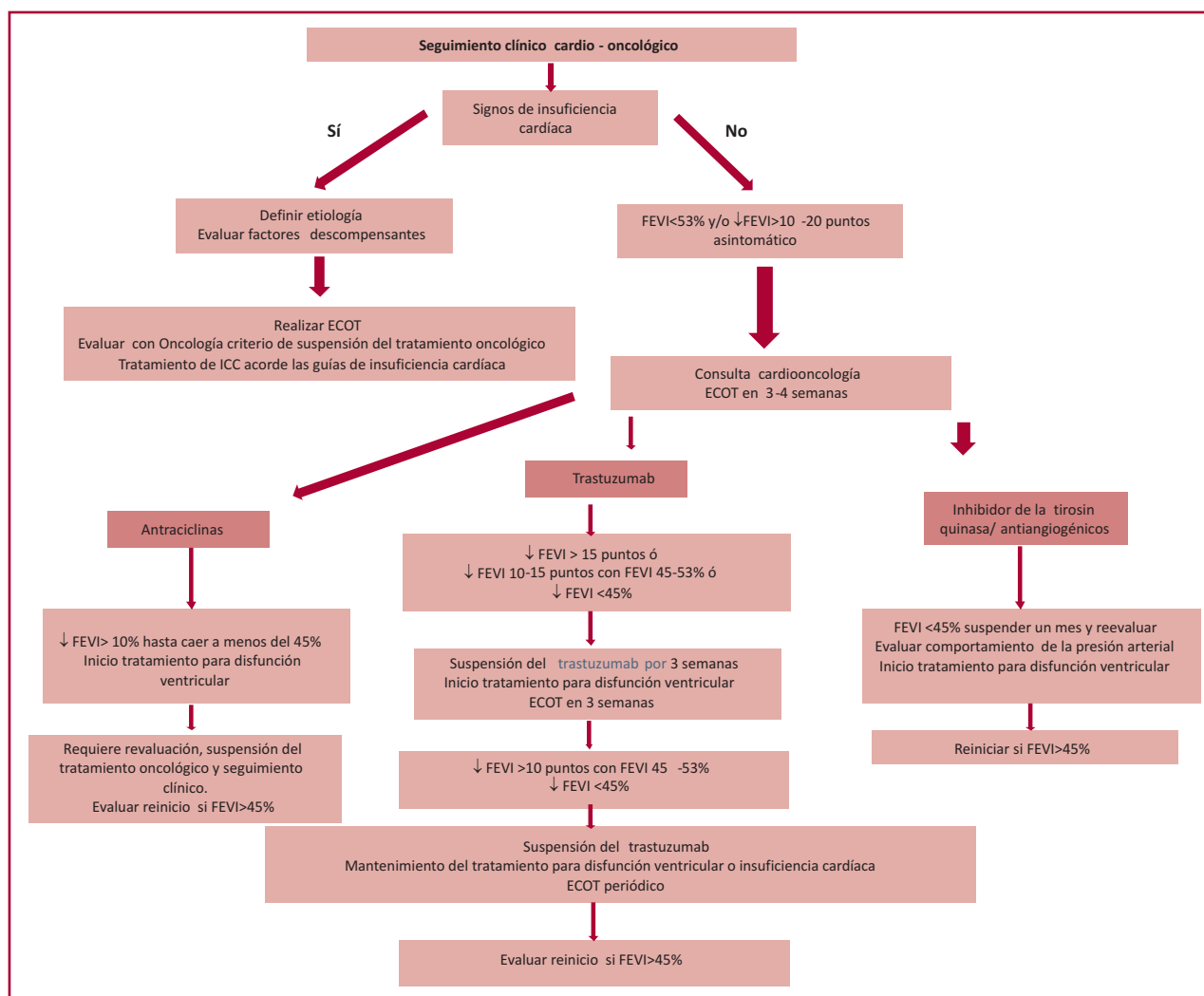


Gráfico 2. Monitoreo de los pacientes con insuficiencia cardíaca o con caída significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda secundaria al tratamiento con drogas antineoplásicas con potencial efecto cardiotoxico

del beneficio clínico. En un estudio abierto con 114 pacientes tratados con diversos esquemas quimioterápicos en dosis altas y elevación significativa de la troponina, asignados en forma aleatoria a recibir o no enalapril a partir del mes de la finalización de la quimioterapia, el uso de este fármaco redujo muy significativamente la incidencia de caída de 10 o más puntos de la FEy y de eventos adversos (81). Recientemente, el mismo grupo de autores concluyó que los pacientes con determinaciones positivas de troponina durante el tratamiento quimioterápico podrían beneficiarse del tratamiento con enalapril para evitar el desarrollo manifiesto de la DVATC (56). En otro estudio abierto, 147 pacientes con linfoma tratados con doxorubicina fueron aleatorizados a tratamiento concomitante con enalapril, metoprolol o control. Ninguno de los dos antagonistas neurohormonales redujo significativamente la incidencia de IC o la cardiotoxicidad subclínica (82).

En un estudio de 49 pacientes asignados en forma aleatoria a pretratamiento con telmisartán o placebo comenzando una semana antes del tratamiento con epirrubicina, el empleo de telmisartán se asoció con una disminución significativa de la actividad oxidativa y del compromiso ecocardiográfico inducidos por la quimioterapia (83). El estudio MANTICORE 101-Breast evaluó 159 pacientes con cáncer de mama HER2+ a recibir perindopril, bisoprolol o placebo, comenzando una semana antes del tratamiento con trastuzumab. Los autores no pudieron prevenir el punto final primario (cambio en el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo

Valoración Basal Prequimioterapia	FRCV y FR DVATC	ECG	FEVI (%)	Troponina	SLS %	ICC	Consulta Cardio - Oncológica	Tratamiento FRC o antiremodelado	Tratamiento Quimioterápico Cardiotoxic
	No o bajo riesgo	Normal	>53%	-	>15%	No	No	No	Puede iniciar
	Sí	Anormal	40-53%	+	<15%	No	Sí	Iniciar	Evaluar con Oncólogos
			<40%			Sí	Sí	Sí	NO
Intraquimioterapia (Antraciclina/ Trastuzumab)			FEVI (%), ?FEVI (puntos)	Troponina	?SLS (%)	ICC	Consulta Cardio - Oncológica	Tratamiento FRC o antiremodelado	Tratamiento Quimioterápico Cardiotoxic
Monitoreo Convencional			>53%, <10 p	-	<15	No	No	No	Puede continuar
Monitoreo más frecuente			>53 % , >20 p 45-53%, <10 p	+	>15	No	Sí	Iniciar	Alertar a Oncólogos, evaluar caso individual
Seguimiento individualizado al paciente			45-53 % , > 10p <45%			Sí	Sí	Sí	Suspender 3-4 semanas, reevaluar con oncólogos

Gráfico 3. Tablero de monitoreo de la función ventricular durante el tratamiento antineoplásicos con drogas con potencial efecto cardiotoxic.

a 12 meses, evaluado con resonancia magnética nuclear) (84). Más recientemente, otros autores encontraron que –si bien el uso de carvedilol en pacientes que reciben antraciclina disminuye los niveles de troponinas– no previene el desarrollo temprano de DVATC (85).

4.3.1. Recomendaciones para la prevención del desarrollo de la DVATC y la insuficiencia cardíaca

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- El dexrazoxano en pacientes en tratamiento por enfermedad metastásica que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina ≥ 300 mg/m² y tienen indicación de continuar con el tratamiento (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).
- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los betabloqueantes pueden tener un efecto preventivo en pacientes de riesgo elevado para el desarrollo de DVATC y/o detección de troponinas positivas a lo largo del tratamiento (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

4.4. Tratamiento

La ausencia actual de guías específicas de tratamiento de la disfunción ventricular y la IC en pacientes con cáncer hace que se acepten las mismas indicaciones que para cualquier otra etiología, tanto en el cuadro agudo como en el seguimiento ambulatorio (86). La disfunción ventricular izquierda posquimioterapia es una situación muchas veces reversible con el tratamiento adecuado y temprano, que además puede permitir la reiniciación del tratamiento antineoplásico suspendido temporalmente, favoreciendo el acceso de los pacientes a un mayor beneficio clínico. Los fármacos que habitualmente se usan para el tratamiento de la IC pueden permitir el remodelado inverso del ventrículo izquierdo, la mejoría de la función ventricular izquierda y la desaparición de los síntomas. Son escasos los trabajos que incluyeron específicamente pacientes oncológicos. La utilidad de la medicación empleada surge del tratamiento habitual de la IC (86). Se emplean los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (87), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los betabloqueantes, y se ha referido en algunos estudios sin asignación al azar el beneficio del carvedilol (88, 89). Es útil también el empleo de diuréticos y antialdosterónicos. La combinación de sacubitrilo/valsartán aparece recomendada en las últimas guías de tratamiento de la IC para pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento óptimo con antagonistas neurohormonales (90). Si bien sería lógico pensar en usar esta combinación en pacientes con IC secundaria a DVATC, no contamos aún con evidencias específicas en este contexto, más allá de algún informe

de casos en forma aislada (91). Dado que la experiencia clínica con esta combinación farmacológica es mucho menor que la existente con el resto de los antagonistas neurohormonales, creemos que su uso en el contexto de IC secundaria a DVATC debería quedar limitado a casos seleccionados que se presenten con mala evolución clínica bajo tratamiento convencional para la IC en dosis óptimas.

Un párrafo aparte merecen los pacientes con FEVI recuperada luego de haber presentado DVATC. Si bien los principales ensayos que han estudiado el tema son heterogéneos en cuanto a la definición de este subgrupo de pacientes, en ellos no se han incluido pacientes con DVATC. Si bien el pronóstico de este subgrupo es mejor que el de los pacientes que persisten con FEVI reducida, suele recomendarse la continuidad del tratamiento farmacológico para la disfunción ventricular de forma indefinida, porque la suspensión del tratamiento conlleva el riesgo de un nuevo deterioro de la función ventricular (92, 93). Hasta no conocer datos objetivos del comportamiento de los pacientes con FEVI recuperada en el ámbito de la DVATC, creemos prudente que en este subgrupo el tratamiento farmacológico para la disfunción ventricular debe mantenerse en el largo plazo con la intención de mantener la función ventricular y evitar nuevos deterioros de esta, especialmente en pacientes con cardiotoxicidad tipo I.

En pacientes con IC avanzada, con deterioro grave de la función ventricular izquierda, refractaria al tratamiento médico y sin evidencias de recurrencia del cáncer, puede considerarse la necesidad de un resincronizador y un cardiodesfibrilador implantable, un dispositivo de asistencia mecánica ventricular o trasplante cardíaco luego de la evaluación de cada caso en particular, ya que el tratamiento inmunosupresor puede predisponer a la recurrencia o la aparición de un nuevo cáncer (94).

4.4.1. Recomendaciones para el tratamiento de la DVATC y la insuficiencia cardíaca

Teniendo en cuenta la información disponible se recomienda:

- El inicio del tratamiento para la disfunción ventricular asintomática y la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, beta-bloqueantes, diuréticos y antialdosterónicos) en pacientes con síntomas o disfunción ventricular izquierda asintomáticos (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El tratamiento con resincronizador o cardiodesfibrilador implantable o ambos, de acuerdo con las recomendaciones del Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, para pacientes con expectativa de vida superior a un año (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- El trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico y deterioro grave de la función sistólica ventricular izquierda y sin evidencias de recurrencia de cáncer luego de 5 años de finalizado el tratamiento antineoplásico (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hampton T. Cancer therapy can be hard on the heart: researchers aim to explain and avoid cardiotoxicity. JAMA 2010;303:1019-20.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2768-801.
3. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:911-39.
4. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2016; 17:S93-S104.
5. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. J Clin Oncol 2007;25:3525-33.
6. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. N Engl J Med 1998;339:900-5.
7. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. Cancer 2012;118:2270-6.
8. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardio-toxicity in children and adults. Semin Oncol 1998;25:72-85.
9. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur Heart J 2012;ehs181v1-ehs181.
10. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol 2010;55:213-20.
11. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation 2015;131(22):1981-8.
12. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Perry J, Milton MS. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342:1077-84.
13. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Ann Oncol 2002;13:699-709.

14. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
15. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877-85.
16. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:235-42.
17. Wang JC. Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:430-40.
18. Zhang S, Liu X, Bawa-Kalfe T, Lyu Y, Liu L, Yeh E. Identification of the molecular basis of doxorubicin – induced cardiotoxicity. *Nature Med* 2012;18:1639.
19. Bugger H, Guzman C, Zechner C, Palmeri M, Russell KS, Russell RR, et al. Uncoupling protein downregulation in doxorubicin-induced heart failure improves mitochondrial coupling but increases reactive oxygen species generation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:1381-8.
20. Tokarska Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Walliman T, Schlattner U. New insights into doxorubicin – induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2006;41:389-405.
21. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011;117:3658-69.
22. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclo-phosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9.
23. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippin JE Jr, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:3416-21.
24. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4:77-88.
25. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Sutter T. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-15.
26. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Yeh E. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
27. Baron JM, Boster BL, Barnett CM. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2015;21:132-42.
28. McArthur HL, Rugo H, Nulsen B, Pride JA. A feasibility study of bevacizumab plus dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (AC) followed by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:3398-407.
29. Linschoten M, Teske AJ, Cramer MJ, van der Wall E, Asselbergs FW. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Systematic Review of Genetic Variants Modulating Individual Risk. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001753.
30. Todorova V, Makhoul I, Dakhal I, Wei J, Stone A, Carter W, Owen A, Klimberg V. Polymorphic variations associated with doxorubicin – induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncology Research* 2017;25:1223-29.
31. Wasielewski M, Van Spaendonck- Zwarts K, Westerink N, Jongbloed J, Postma A, Gietema J, et al. Potential genetic predisposition for anthracycline associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart* 2014;1:e000116 doi:10.1136/openhrt-2014-000116.
32. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394-402.
33. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Vooletich MT, Durand JB, Yeh E, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
34. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Merrit JL. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:141-6.
35. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77-84.
36. Skrypnik JV, Bailey D, Cosgriff PS, Fleming JS, Houston AS, Jarritt PH, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ECG gated blood pool images. *Nucl Med Commun* 2005;26:205-15.
37. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v277-82.
38. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs* 2011;22:468-72.
39. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
40. Sawaya H, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Newest echocardiographic techniques for the detection of cardiotoxicity and heart failure during chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:313-21.
41. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Ianuzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80.
42. Cho GY, Marwick TH, Kim HS. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618-24.

43. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009;158:294-301.
44. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-68.
45. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.
46. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8.
47. Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Trucco JI, Rizzo MM, Hita A. Integración de marcadores humorales, ecocardiograma Doppler convencional y strain bidimensional sistólico en la detección de la toxicidad miocárdica secundaria a la quimioterapia. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:151-8.
48. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata S. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012;76:2623-32.
49. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1098-105.
50. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121-9.
51. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
52. Masson S, Anand I, Faverio C. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125:280-8.
53. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
54. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Civelli M, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6.
55. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi J. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab. *JACC* 2014;63:809-16.
56. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi M, Sandri M, Fiorentini C, et al. Anthracycline – induced cardiotoxicity: a multicenter randomized trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: the International Cardio Oncology Society One Trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126-37.
57. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Akin AM. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1881-9.
58. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997-1003.
59. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Vandri J. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251:228-34.
60. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Colombo N, Boeri M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51:1405-10.
61. Cil T, Kaplan AM, Altintas A, Akin AM, Alan S, Isikdogan A. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Investig* 2009;29:131-7.
62. López Fernández T, Martín García A, Santaballa BA, Montero Luis A, García Sanz R y col. Cardio- Oncohematología en la práctica clínica. Documentación de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>.
63. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684-92.
64. Myers C, Bonow R, Palmeri S, Jenkins J, Corden B, Locker G, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol* 1983;10:53-5.
65. Wagdi P, Rouvinez G, Fluri M. [Cardioprotection in chemo- and radiotherapy for malignant diseases an echocardiographic pilot study]. *Praxis (Bern 1994)* 1995;84:1220-3.
66. Kraft J, Grille W, Appelt M, Harrison J. Effects of verapamil on anthra-cycline-induced cardiomyopathy: preliminary results of a prospective multicenter trial. *Haematol Blood Transfus* 1990;33:566-70.
67. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med* 1994;15(Suppl):s207-12.
68. Waldner R, Laschan C, Lohninger A. Effects of doxorubicin-containing chemotherapy and a combination with L-carnitine on oxidative metabolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:121-8.
69. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.

70. Gallegos-Castorena S, Martínez-Ávalos A, Mohar-Betancourt A, Guerrero-Avendano G, Zapata-Tarres M, Medina-Sanson A. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubicin. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:403-8.
71. Van Dalen EC, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (review). *The Cochrane Library* 2011;6:1-51.
72. Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, Goso C, Manzini S, Maggi CA. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001;414:71-8.
73. Iqbal M, Dubey K, Anwer T, Ashish A, Pillai KK. Protective effects of telmisartan against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacol Rep* 2008;60:382-90.
74. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Effect of telmisartan in limiting the cardiotoxic effect of daunorubicin in rats. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:1776-83.
75. Hiona A, Lee AS, Nagendran J, Sawaya H, French B. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:396-403 e3.
76. Bozcali E, Dedeoglu DB, Karpuz V, Suzer O, Karpuz H. Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity. *Acta Cardiol* 2012;67:87-96.
77. Ibrahim MA, Ashour OM, Ibrahim YF, El-Bitar HI, Gomaa W, Abdel-Rahim SR. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT(1)-receptor antagonism equally improve doxorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Pharmacol Res* 2009;60:373-81.
78. Kawabata H, Ryomoto T, Ishikawa K. Effect of beta-blocker on metabolism and contraction of doxorubicin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rabbit heart. *Angiology* 2000;51:405-13.
79. de Nigris F, Rienzo M, Schiano C, Fiorito C, Casamassimi A, Napoli C. Prominent cardioprotective effects of third generation beta blocker nebivolol against anthracycline-induced cardiotoxicity using the model of isolated perfused rat heart. *Eur J Cancer* 2008;44:334-40.
80. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, Thandavarayan RA, Sukumaran V, Suzuki K, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 2010;274:18-26.
81. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Franzosi M, Sandri S, Fiorentini C, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-81.
82. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:894-6.
83. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Reogu S. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010;160:487 e1-7.
84. Pituskin E, Mackey J, Koshman S, Jassal D, Pitz M. Multidisciplinary approach to novel therapies in Cardio – Oncology research (MAN-TICORE 101 - Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab – associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-7.
85. Samuel Avila M, Moreira-Ayub Ferreira S, de Barros M, das Dores Cruz F, Goncalves S, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy related cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281-90.
86. Marino J, Barisani JL, Thierer J. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de insuficiencia cardíaca aguda y avanzada. *Rev Argent Cardiol* 2016; 84: supl. 3.
87. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity a prospective blinded, long term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-706.
88. Fazio S, Palmieri EZ, Ferravane B, Grigioni L. Doxorubicin induced cardiomyopathy treated with carvedilol. *Clin Cardiol* 1998;21:777-9.
89. Noori A, Lindenfeld J, Wolfe E. Beta blockade in adriamycin induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000;6:115-9.
90. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
91. Sheppard CE, Anwar M. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline induced cardiomyopathy: a mini case series. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1231-34.
92. Gulati G, Udelson J. Heart failure with improved ejection fraction: is it possible to escape one's past? *JACC Heart Failure* 2018.
93. Lupon J. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1615-23.
94. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation. Twenty sixth Official Adult Heart Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007

5. ISQUEMIA MIOCÁRDICA

El cáncer y la cardiopatía isquémica tienen factores de riesgo en común: edad, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, dislipidemia y diabetes. Además, el cáncer por sí mismo genera un estado protrombótico y proinflamatorio que favorece el desarrollo de síndromes coronarios. Por otro lado, algunos agentes quimioterápicos y la radioterapia están asociados con enfermedad coronaria a corto y largo plazo, respectivamente. En general, los eventos isquémicos son poco frecuentes, pero muy graves.

Las drogas cardiotóxicas más relacionadas con eventos isquémicos son el 5-fluorouracilo, su derivado oral la capecitabina, y el cisplatino, entre otros (Tabla 5.1) (1,2).

Tabla 5.1. Quimioterápicos e isquemia miocárdica

Quimioterápico	Incidencia
5-fluorouracilo	1,6-8%
Capecitabina	5,5%
Paclitaxel	5%
Interferón	3%
Sorafenib	2,7%
Erlotinib	2,3%
Cisplatino	2%
Oxaliplatino	2%
Docetaxel	1,7%
Bevacizumab	1,5%
Interleucina 2	1,5%
Alcaloides de la vinca	1,5%

Habitualmente, los pacientes con cáncer son excluidos de múltiples estudios y registros, por lo que su manejo se ha convertido en todo un desafío. Sin embargo, el incremento de la sobrevivencia de los pacientes oncológicos permite ofrecerles las mejores opciones terapéuticas en cardiopatía isquémica (3).

5.1. Incidencia

La incidencia de síndrome coronario agudo (SCA) se incrementa los primeros 6 meses desde el diagnóstico del cáncer, y es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, páncreas y gástrico (4).

La droga que con mayor frecuencia se vincula con un SCA es el 5-fluorouracilo (5-FU), cuyo mecanismo de acción es la unión irreversible a la enzima timidilato sintetasa, la cual impide la unión de la timina al ADN celular e inhibe la división celular (5). Tanto esta droga como su prodroga, la capecitabina, uno por vía intravenosa (vi) y el otro por vía oral (vo), demostraron en un estudio prospectivo el desarrollo de isquemia miocárdica en el 4% de la población que recibía cualquiera de los dos fármacos, determinado por síntomas de origen cardíaco, cambios electrocardiográficos o ambos (5). Otros estudios prospectivos demostraron una incidencia de cardiotoxicidad para isquemia de entre el 1,6 y el 8%, con una incidencia muy baja de nuevo infarto de miocardio (< 1%), de acuerdo con los criterios tradicionales de elevación de enzimas, nuevas ondas Q en el electrocardiograma y dolor precordial (5-8). También se han comunicado, si bien en forma infrecuente, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmias graves, *shock* cardiogénico y muerte súbita (8,9). Existe una gran disparidad en la incidencia de la mortalidad, que fluctúa del 2,2 al 13%. Esta variación se puede adjudicar a registros históricos de series no controladas, sin asignación al azar, ni prospectivas, pero no debe por ello dejar de ser tenida en cuenta la posibilidad cierta de la ocurrencia de dicho evento (10). Por ello, la incidencia de eventos cardiovasculares es diferente según los estudios sean de presentación de casos, estudios retrospectivos o metanálisis, donde no se excluyen pacientes con enfermedad coronaria previa, y se incluyen pacientes más heterogéneos en relación con la variedad de tumores tratados, tipo de infusión realizada y edad (11). Estos estudios de revisión y de presentación de casos dan una visión distinta del fármaco, con porcentajes totalmente alarmantes sobre la incidencia de angina en el 45% de la población, de infarto de miocardio en el 22% y cambios electrocardiográficos asociados con el fármaco determinados por alteraciones del ST-T en forma asintomática en el 70%.

Los síntomas anginosos pueden aparecer durante la infusión de la droga o dentro de las primeras 72 horas del tratamiento y no más tarde de los tres primeros ciclos (5,6). Tanto los síntomas como los cambios electrocardiográficos suelen ser reproducibles al reinstaurar el tratamiento en un 13-40% (10). Generalmente, los síntomas ceden al suspender la droga, pero el daño miocárdico puede llegar a ser irreversible.

La incidencia de cardiotoxicidad por capecitabina es del 5,5% (5), si bien en estudios retrospectivos va del 3,5 al 9% (9, 12-14). Con una dosis de 1500-2500 mg/m²/día, los síntomas anginosos típicos aparecen entre las 3 horas y los 4 días de la administración, acompañados de supradesnivel del segmento ST en algunos casos y elevación enzimática en forma excepcional (15-17). El antecedente de cardiotoxicidad por fluorouracilo puede ser un factor de riesgo.

El paclitaxel tiene una incidencia comunicada de infarto e isquemia del 0,29 al 5% (19,20); los síntomas pueden aparecer hasta 14 días luego de la administración. La hipertensión arterial y la enfermedad coronaria preexistente son factores de riesgo. El docetaxel tiene una incidencia de isquemia del 1,7% (21).

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa a través de la inhibición de la tirosin quinasa, puede provocar trombosis arterial con una incidencia de isquemia e infarto del 1,5% (22). Puede producirse en cualquier momento del tratamiento, pero la mediana es de tres meses; son factores de riesgo la edad mayor de 65 años y los antecedentes de eventos trombóticos arteriales previos (23). El estudio BRiTE (*Bevacizumab Regimens' Investigation of Treatment Effects*), realizado en los Estados Unidos, que incluyó 1953 pacientes tratados con bevacizumab y seguidos durante 20 meses, informó una incidencia de eventos trombóticos del 2%, de los cuales el 30% fueron IM (50% fatales) (24). Otro inhibidor de la tirosina quinasa, el sorafenib, tuvo una incidencia de isquemia e infarto del 2,7%, en tanto que la del erlotinib fue del 2,3% (23).

Otros fármacos vinculados con isquemia miocárdica son: sunitinib, axitinib, pazotenib, ponatinib, regarafenib, bortezomib, cabozantinib, nilotinib, ramucirumab, rituximab, aflibercept, gemcitabina, ciclofosfamida, bleomicina, verolimus, temsirolimus y combretastatina, pero con menor incidencia de eventos isquémicos (3).

5.2. Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual las fluoropirimidinas producen cardiotoxicidad, pero el más reconocido para el 5-fluorouracilo es el vasoespasmio coronario tanto sobre vasos sanos como enfermos y documentado por angiografía (5, 6, 25-29). Los trastornos de la motilidad como consecuencia de los episodios de angina o vasoespasmio o ambos suelen recuperarse aproximadamente una a dos semanas después del evento coronario. La combinación de angina, espasmos documentados y trastornos de la motilidad, en algunos casos con compromiso de segmentos medios y apicales discinéticos, ha llevado a que se comunicara como similar al cuadro coronario tipo Takotsubo (28,29). Sin embargo, las dificultades para provocar vasoespasmio durante un cateterismo con ergonovina y 5-fluorouracilo y la respuesta variable y muchas veces limitada a los vasodilatadores coronarios (5,19,30, 31) estimulan la búsqueda de mecanismos alternativos, como la toxicidad miocárdica directa, la activación del sistema de la coagulación en forma directa o mediada por la citotoxicidad endotelial, la vasoconstricción por la alteración de la enzima sintetizadora del óxido nítrico y mecanismos autoinmunitarios (5,19,32). También la apoptosis de células tanto miocárdicas como endoteliales puede generar lesiones inflamatorias que simulan una miocarditis (14,19).

El mecanismo del bevacizumab se vincula con la acción bloqueante del VEGF (33), lo cual reduce la regeneración de las células endoteliales provocando disfunción endotelial y exposición del colágeno subendotelial. Asimismo, disminuye el óxido nítrico y las prostaciclina y aumenta la viscosidad sanguínea al estimular la producción de eritropoyetina.

Otros mecanismos involucrados en los SCA son: ruptura de placa, disección coronaria, compresión tumoral e invasión tumoral (angiosarcomas). (34)

5.3. Prevención

Existen algunos factores que aumentan la incidencia de eventos isquémicos cardíacos, como:

1. La forma de administración continua de 24 horas del 5-fluorouracilo presentó una incidencia de entre el 7 y el 12,5% en comparación con la administración de 3 horas, que reduce los eventos a un 2,4% (5).
2. Una dosis de 600 a 1000 mg/m²/día (6).
3. La administración concomitante con otros fármacos –cisplatino, leucovorina, mitomicina C– incrementa la cardiotoxicidad en un 30% (6).
4. El antecedente de cardiopatía isquémica y de múltiples factores de riesgo cardiovasculares (2,3, 35).

Por ello se recomienda monitoreo electrocardiográfico durante la infusión de las drogas en los pacientes de moderado o alto riesgo (2,3,35).

No existen en la bibliografía evidencias de intervenciones farmacológicas que demuestren beneficio para la prevención del desarrollo de eventos cardiovasculares con 5-fluorouracilo o capecitabina, solo algunas indicaciones sobre el caso de uso en forma abierta y prospectiva de bloqueantes cálcicos (verapamilo) y nitroglicerina transdérmica sin resultados definitivos para su uso (5,26, 36-38). En un estudio abierto, la existencia del antecedente de infarto previo justificó para los investigadores el empleo de nitroglicerina transdérmica antes, durante y el día posterior a la infusión de 5-fluorouracilo sin informar beneficio alguno (5). La existencia de factores de riesgo coronario es independiente de la aparición del efecto tóxico del fármaco en relación con angina de pecho, infarto o cambios electrocardiográficos (30). Sin embargo, hay un riesgo mayor en relación con el método de administración del 5-fluorouracilo (infusión de 24 horas vs. 3 horas), la presencia de enfermedad coronaria y el uso concomitante de radioterapia o antraciclinas.

En pacientes de moderado o alto riesgo (múltiples factores de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria preexistente, antecedente de cardiotoxicidad por 5-FU) se recomienda realizar pruebas de evocación de isquemia antes de iniciar tratamiento con drogas potencialmente cardiotóxicas relacionadas con cardiopatía isquémica (39,40).

5.4. Diagnóstico

En pacientes con cáncer, la presentación clínica más frecuente es el SCA sin elevación del segmento ST (4).

El diagnóstico de un síndrome coronario agudo se basa en el cuadro clínico, las alteraciones electrocardiográficas y el aumento de las enzimas cardíacas como en cualquier otro contexto clínico (41-45).

Si bien el diagnóstico de un síndrome coronario agudo se basa en el cuadro clínico, las alteraciones electrocardiográficas y el aumento de las enzimas cardíacas, se debe tener en cuenta que la disnea es tan frecuente como el dolor precordial, que las alteraciones electrocardiográficas pueden corresponder a una miocarditis vinculada con la quimioterapia y que la elevación de troponinas no siempre se debe a lesión miocárdica. Por lo tanto, se recomienda excluir otras condiciones (anemia, miocarditis, tromboembolismo de pulmón, insuficiencia renal) que puedan elevar estos biomarcadores (39-45).

Al incorporar la cuarta definición de infarto, donde se considera el valor de las imágenes (nuevos trastornos de motilidad), debe recordarse que estos también pueden corresponder a cuadros no isquémicos (39-45).

En la evaluación al ingreso se debe estratificar al paciente (TIMI, GRACE) para definir la conducta (42-45).

5.5. Tratamiento

Los pacientes con síndrome coronario agudo deben ser tratados de acuerdo con las guías y consensos vigentes (41-45), considerando las comorbilidades del paciente oncológico, las interacciones medicamentosas, la necesidad de una cirugía inminente, el riesgo hemorrágico, la expectativa de vida y el deseo del paciente.

Sin embargo, existen algunos aspectos específicos que deben tenerse en cuenta y adaptar dichas guías a las particularidades y a las alternativas por las cuales puede atravesar la evolución clínica de estos pacientes, como son la alta posibilidad de requerir una cirugía no cardíaca a corto o a mediano plazo, de presentar plaquetopenia o anemia y de una mayor predisposición a sufrir trombosis. Durante la fase aguda del evento coronario por fluoropirimidinas se deben seguir los siguientes pasos:

1. Suspender inmediatamente el fármaco.
 2. Administrar nitratos sublinguales o intravenosos.
 3. Medicación con bloqueantes cálcicos si son tolerados.
 4. Ante la sospecha de un evento coronario grave se indica el traslado a unidad coronaria o de cuidados intensivos. Se debe estratificar el riesgo (GRACE, TIMI) y definir la conducta sobre la base del puntaje (*score*) obtenido y las comorbilidades del paciente oncológico: estadio tumoral, pronóstico oncológico, número de plaquetas, necesidad de una cirugía no cardíaca inminente. Además, es obligatorio evaluar el riesgo hemorrágico (CRUSADE) (42,43).
- La indicación de procedimientos invasivos también depende del número de plaquetas, ya que las trombocitopenias severas contraindican el uso de heparina (2).
- Si se decide realizar cinecoronariografía, se recomienda el acceso radial (35).
5. Ante la presencia de coronarias normales no realizar ninguna prueba de vasorreactividad con fármacos.
 6. Mantener bloqueantes cálcicos como tratamiento médico.
 7. En los centros que disponen de IVUS, OCT y FFR se sugiere la utilización de estos para definir conductas (35).

Las recomendaciones son similares para pacientes que reciben inhibidores del factor de crecimiento endotelial (anti-VEGF), pero se debe recordar que el verapamilo y el diltiazem están contraindicados en pacientes que reciben sunitinib, lenvatinib y sorafenib, ya que estos bloqueantes cálcicos inhiben la isoenzima CYP 3 A4, potenciando los efectos tóxicos de la quimioterapia (46).

El vasoespasma tiende a disminuir con el transcurso de las horas desde la última dosis. No existen datos sobre cuánto tiempo debe mantenerse la infusión de nitroglicerina luego de un evento coronario por 5-fluorouracilo o capecitabina, pero hay referencias sobre la disminución de la sintomatología a partir de las 48 a 72 horas (10,11).

El reinicio del tratamiento con 5-fluorouracilo o capecitabina luego de un síndrome coronario agudo es un tema de debate, ya que los síntomas tienden a reproducirse en el 47% de los casos, aun al modificar el esquema, e incluso el 13% de los pacientes pueden fallecer (47). Por ello, solo se reserva para pacientes sin otra alternativa terapéutica y se aconseja efectuar el tratamiento en una unidad coronaria. No hay datos sobre la seguridad de reiniciar sorafenib o bevacizumab (25).

La evidencia de lesiones graves en la cinecoronariografía indica la necesidad de una revascularización. Es necesario tener en cuenta que tanto la trombocitopenia como el cáncer intracraneal son contraindicaciones absolutas para el empleo de trombolíticos. Además, todo paciente oncológico con un SCA es un paciente con alto riesgo de trombosis del *stent* y de sangrado, que se agrava aún más si tiene trombocitopenia (4).

El uso de *stents* metálicos puede ofrecer ventajas sobre los liberadores de droga. Los primeros requieren un tratamiento antiplaquetario combinando tienopiridinas (clopidogrel) con aspirina hasta la endotelización, lo cual ocurre en 4 semanas en pacientes que no se hallan sometidos a quimioterapia (48), ya que el tratamiento antineoplásico podría –por lo menos teóricamente– retardar la endotelización y prolongar el período de mayor riesgo de trombosis del *stent*. A su vez, varios estudios retrospectivos han documentado una frecuencia mayor de

trombosis del *stent* en pacientes con cáncer (49). En el caso del *stent* liberador de droga, la endotelización es más lenta y puede demorar hasta un año, (50,51), por lo cual durante ese período se requiere doble antiagregación (47,52). Un lapso más corto de antiagregación dual no es un dato menor en pacientes expuestos a sufrir trombocitopenia, a recibir drogas protrombóticas (cisplatino, talidomida) y en el que se halla latente la posibilidad de una cirugía no cardíaca. Si bien un *stent* metálico puede tener una tasa mayor de reestenosis, va a demorar una cirugía por el lapso de 4-6 semanas, mientras que uno liberador de droga puede demorar una cirugía no cardíaca urgente por 6 meses y electiva por 12 meses (53).

Algunos autores sugieren acortar los tiempos de doble antiagregación a 3-6 meses cuando se utilizan *stents* de tercera generación, los que deberían indicarse en aquellos pacientes con más de 30.000 plaquetas y que no requieran cirugía urgente o quimioterapia inmediata (4).

En algunos casos especiales puede llegar a contemplarse la realización de una angioplastia con balón exclusivamente, que solo requiere aspirina por un período menor y permitiría adelantar una cirugía no cardíaca sin aumento del riesgo a 2 semanas luego de la revascularización (54).

No se recomienda el uso de *stents* biodegradables por su alto riesgo de trombosis, además de requerir DAPT (doble antiagregación plaquetaria) por 12 meses como mínimo.

La presencia de enfermedad de múltiples vasos puede requerir una cirugía de revascularización miocárdica (CRM), la cual debe tener en cuenta algunos aspectos distintivos.

Uno de los más importantes es la expectativa de vida, la cual debe ser mayor de 1 año.

La indicación de CRM requiere un estricto análisis riesgo-beneficio.

Muchos pacientes pueden haber recibido radioterapia torácica (mama, pulmón, enfermedad de Hodgkin), que puede inducir fibrosis mediastínica que puede dificultar la cirugía y a su vez limitar el proceso de cicatrización de la incisión actual, lo cual sin embargo no impide el logro de resultados quirúrgicos adecuados (55).

En pacientes que recibieron radiación en el tórax se recomienda realizar una tomografía computarizada de tórax previa a la CRM, ya que aporta valiosa información al cirujano relacionado con el abordaje quirúrgico. Otros aspectos para tener en cuenta son la mayor posibilidad de desarrollo de trombosis venosa profunda y el hecho de tener que retrasar el tratamiento quimioterápico por un lapso de 3 meses.

En pacientes con angina inestable sin supradesnivel del ST, las guías indican el uso de aspirina, clopidogrel, heparina, BB e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (41-45), reservando otras intervenciones para los pacientes que no responden al tratamiento médico. En los pacientes con cáncer, el riesgo-beneficio de este tratamiento debe evaluarse individualmente ya que resulta muy difícil establecer reglas generales, sobre todo en el caso de un tratamiento con heparina y clopidogrel.

El ticagrelor y el prasugrel incrementan el riesgo de sangrado en pacientes con cáncer, por lo que no se recomienda su uso (4).

La aspirina, sin embargo, ha demostrado en estudios retrospectivos y aun en pacientes con cáncer y trombocitopenia importante (≤ 50.000 plaquetas) que puede mejorar la sobrevida (56). También se utilizan los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y las estatinas.

Es de destacar que todos estos fármacos, utilizados habitualmente en pacientes con cardiopatía isquémica, tienen potenciales interacciones medicamentosas con los agentes quimioterápicos (4).

5.5.1. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico (Tablas 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6)

Teniendo en cuenta la información disponible se recomienda:

- Suspender la administración del fármaco, iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Realizar una cinecoronariografía si el cuadro clínico no responde al tratamiento médico, y una angioplastia o *stent* metálico o ambos, si hay lesiones graves (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Realizar cinecoronariografía, preferentemente por vía radial. El abordaje femoral solo se recomienda en pacientes en hemodiálisis, aquellos con prueba de Allen anormal en ambos brazos, en pacientes con múltiples canulaciones radiales o mastectomía bilateral o ambas (35). (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Definir el tratamiento invasivo según la estratificación de riesgo del SCA (escalas TIMI o GRACE), considerando además el riesgo hemorrágico (35, 42-44).
- En pacientes que se realizarán un cateterismo, considerar el número de plaquetas y la eventual necesidad de transfusión (35). (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Tratamiento médico con aspirina (*Clase I, Nivel de evidencia B*), betabloqueantes (*Clase I, Nivel de evidencia C*), inhibidores de la enzima convertidora (*Clase I, Nivel de evidencia C*) y estatinas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Retrasar la cirugía no cardíaca 4 semanas luego de una angioplastia con implante de un *stent* metálico (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*) (35) (Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad coronaria en el tratamiento del cáncer

Agente	Mecanismo fisiopatológico	Riesgo de enfermedad coronaria y síndrome coronario agudo
Fluoropiridinas (5-FU, capecitabina, gemcitabina)	– Lesión endotelial – Vasoespasmo	– > 18%: isquemia miocárdica evidente – > 7-10%: isquemia miocárdica silente
Cisplatino	– Estado procoagulante – Trombosis arterial	– Riesgo absoluto mayor del 8% a 20 años, luego de cáncer testicular – 2% riesgo de trombosis arterial
Inhibidores VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	– Estado procoagulante – Trombosis arterial	– Riesgo de trombosis arterial: bevacizumab 3,8%, sorafenib 1%, sunitinib 1,4%
Radioterapia	– Lesión endotelial – Lesión endotelial – Ruptura de placa – Trombosis	– 2-7 veces de aumento de riesgo relativo de infarto de miocardio – 10% Incidencia de eventos coronarios, a 30 años en sobrevivientes al linfoma de Hodgkin – Riesgo proporcional a la dosis de radiación

Tabla 5.3. Recomendaciones especiales en pacientes con trombocitopenia (35)

La transfusión profiláctica de plaquetas no está recomendada en pacientes con trombocitopenia en plan de ccg, excepto cuando lo indica el equipo de oncohematología, ante las siguientes situaciones:	
Transfusión profiláctica de plaquetas* *Se recomienda recuento de plaquetas luego de la transfusión	Recuento de plaquetas < 20.000/mL y presencia de 1 de las siguientes situaciones: fiebre, leucocitosis, rápida caída del recuento plaquetario o anormalidades de la coagulación Recuento de plaquetas < 20.000/mL en pacientes con tumores sólidos (vejiga, ginecológicos, colon-rectal, melanoma) o tumores necróticos
Transfusión terapéutica de plaquetas* *Se recomienda recuento de plaquetas luego de la transfusión	Se recomienda en pacientes que desarrollan sangrado durante el cateterismo o después de él
Heparina	Se recomienda una dosis inicial de 30-50 U/kg de heparina no fraccionada en pacientes en plan de PTCA, cuyo recuento de plaquetas es < 50.000/mL Recordar: debe monitorearse el ACT (tiempo de coagulación activada)

- Retrasar la cirugía no cardíaca electiva por 12 meses luego de una angioplastia con implante de *stent* liberador de fármacos (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Retrasar la cirugía no cardíaca por 2 semanas luego de una angioplastia sin colocación de *stent* (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Empleo preferente de *stent* metálico siempre que sea posible (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes con anticoagulación crónica que presentan un SCA se recomienda hacer el cambio a HBPM (*Clase II, Nivel de evidencia C*) (4).
- Ante una eventual cirugía de urgencia se debe suspender el clopidogrel 5 días antes de esta, sin discontinuar la administración de aspirina (*Clase II, Nivel de evidencia C*) (4).
- Luego de la cirugía se debe administrar una dosis de carga (300 mg) de clopidogrel y continuar con la dosis de mantenimiento de 75 mg/d., si las condiciones de hemostasia lo permiten (*Clase II, Nivel de evidencia C*) (4).

Tabla 5.4.

Revascularización en pacientes oncológicos con trombocitopenia®	
Revascularización y dapt en pacientes con recuento de plaquetas < 30.000/Ml	Se recomienda evaluación multidisciplinaria (oncólogo, hematólogo y hemodinamista/cardiólogo intervencionista), evaluando riesgo-beneficio, antes de tomar una decisión
Revascularización en pacientes oncológicos con pronóstico aceptable	La toma de decisiones debe estar basada en las guías y consensos de revascularización en cardiopatía isquémica. Debe basarse en el pronóstico oncológico, las recomendaciones de las guías/consensos y la decisión del paciente
Revascularización en pacientes oncológicos con expectativa de vida de supervivencia < 1 año*	En pacientes con SCA tipo ST y SCA NST de alto Riesgo: se debe considerar la revascularización percutánea.
*FFR es recomendado antes de una PTCA, para justificar la necesidad de revascularización	Pacientes con ACE: maximizar el tratamiento médico antes de indicar una estrategia invasiva. Además se debe incluir el tratamiento de las comorbilidades propias del cáncer que exacerban la isquemia: anemia, hipoxemia, infección, etc.
Angioplastia*	PTCA CON BALÓN: debe ser considerada en pacientes que no son candidatos a DAPT (plaquetas < 30.000/mL) o cuando es necesaria una intervención no cardíaca o cirugía urgente
*Pos- PTCA: se recomienda el uso de OCT o IVUS para asegurar la correcta expansión.	PTCA CON BMS: debe ser considerada en pacientes con plaquetas > 30.000/mL quienes requerirán un procedimiento invasivo o quimioterapia más allá de las 4 semanas
	PTCA CON DES: debe ser considerada en pacientes con plaquetas > 30.000/mL, que no necesitarán un procedimiento invasivo o quimioterapia inmediata

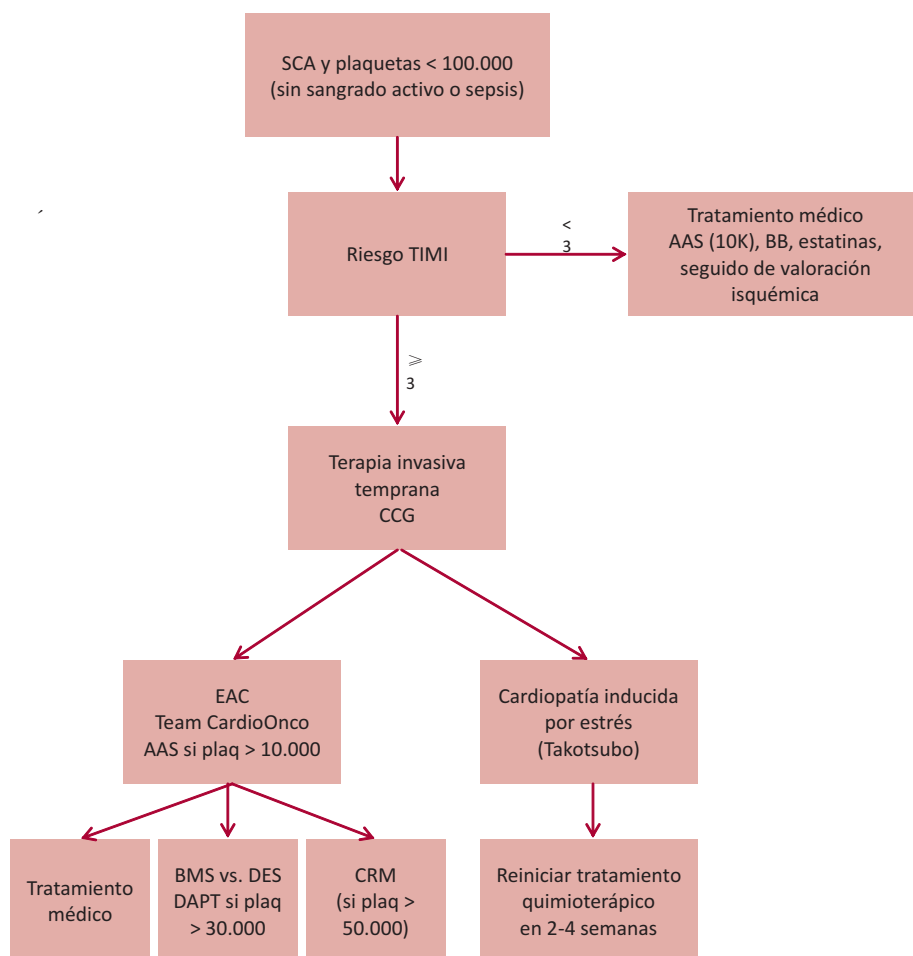
Tabla 5.5. Recomendaciones de intervenciones según el recuento plaquetario (35)

Se recomienda	Si el recuento de plaquetas es
AAS	≥ 10.000
PTCA CON STENT Y DAPT	30-50.000
Reducir dosis de heparina no fraccionada a 30-50 U/kg	< 50.000
No utilizar prasugrel, ticagrelor, ni inhibidores de los receptores IIB IIIA	< 50.000
Reducir a 2 semanas dapt en pacientes con ptca sin stent, a 4 semanas en PTCA con stent metálico y a 6 meses en ptca con DES	< 50.000
CRM	> 50.000

- En pacientes con alto riesgo trombotico en los que se suspende clopidogrel, debe considerarse el uso de tirofiban o eptifibatide, administrándose 3 días antes de la cirugía y suspenderse 4 horas antes del procedimiento (4). (Clase II, Nivel de evidencia C)
- Luego de una SCA, NO se recomienda reemplazar antiagregantes plaquetarios por HBPM o heparina sódica (4). (Clase II, Nivel de evidencia C)
- Tratamiento preventivo con bloqueantes cálcicos y nitritos (Clase IIb, Nivel de evidencia B).

Tabla 5.5. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Suspender la administración del fármaco, iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos	I	C
– Realizar una cinecoronariografía si el cuadro clínico no responde al tratamiento médico, y una angioplastia y/o <i>stent</i> metálico si hay lesiones graves	I	C
– Tratamiento médico con aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora y estatinas	I	C
– Retrasar la cirugía no cardíaca 4 semanas luego de una angioplastia con implante de un <i>stent</i> metálico	Ila	B
– Retrasar la cirugía no cardíaca electiva por 12 meses luego de una angioplastia con implante de <i>stent</i> liberador de drogas	Ila	B
– Retrasar la cirugía no cardíaca por 2 semanas luego de una angioplastia sin colocación de <i>stent</i>	Ila	B
– Empleo preferente de <i>stent</i> metálico siempre que sea posible	Ila	C
– En pacientes con anticoagulación crónica que presentan un SCA se recomienda hacer el <i>switch</i> a HBPM (4)	Ila	C
– Ante una eventual cirugía de urgencia se debe suspender el clopidogrel 5 días antes de esta, sin discontinuar la administración de aspirina (4)	Ila	C
– Luego de la cirugía se debe administrar una dosis de carga (300 mg) de clopidogrel y continuar con la dosis de mantenimiento de 75 mg/d, si las condiciones de hemostasia lo permiten (4)	Ila	C
– Tratamiento preventivo con bloqueantes cálcicos y nitritos	IIb	B

**Tabla 5.6.** Recomendaciones de revascularización (57)

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang HM, Moudgil R, Scarabelliet T Okwuosa TM, Yeh ET. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2536-51.
2. Lax J, Berman A. Efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer. PROSAC. Módulo 12 – Fascículo N.º 2 – 2015.
3. Al-Hawwas M, Tsitlakidou D, Gupta N, Ilescu C, Cilingiroglu M, Marmagkiolis K, et al. Acute Coronary Syndrome Management in Cancer Patients. *Current Oncology Reports* 2018;20:78
4. Banasiak W, Zymlinski R, Undas A. Optimal management of cancer patients with acute coronary syndrome. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:244-53.
5. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75-82.
6. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE. Cardio-toxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
7. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-10.
8. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasele TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmaco-therapy* 1997;17:729-36.
9. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5 fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:484-5.
10. Luján J, García de Burgos F, Jordán A, García M, Reyes F. Angina con relación al 5-fluorouracilo. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:764-7.
11. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:191-202.
12. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
13. Saif MW, Tomita M, Ledbetter L, Diasio RB. Capecitabine related cardiotoxicity: recognition and management. *J Support Oncol* 2008;6:41-8.
14. Walko CM, Lindley C. Capecitabine review. *Clin Ther* 2005;27:23-44.
15. Cardinale D, Colombo A, Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can J Cardiol* 2006;22:251-3.
16. Singer M. Cardiotoxicity and capecitabine: a case report. *Clin J Oncol Nurs* 2003;7:72.
17. Bertolini A, Flumano M, Fusco O, et al. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori* 2001; 87:200-6.
18. Frickhofen N, Feck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797-801.
19. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky EK, Tyler S. Reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:117-30.
20. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9:1704-12.
21. Vernoren JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695-704.
22. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
23. Vorinostat (Zolinza). Package Insert. Whitehouse Station, NJ Merck & Co. Inc.
24. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnar FF, Purdie DM, et al. Investigators of the BRiTE study: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009;14:862-70.
25. Astrup SJ, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardio-toxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58:487-9.
26. Ang C, Kornbluth M, Thirlwell MP, Rajan RD. Capecitabine-induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. *Current Oncol* 2010;17:59-63.
27. Kobayashi N, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Shirakabe A. A case of Takotsubo cardiomyopathy during 5-fluorouracil treatment for rectal adenocarcinoma. *J Nihon Med Sch* 2009; 76:27-33.
28. Basselin C, Fontanges T, Descotes J, Chevalier P, Bui-Xuan B. 5-Fluorouracil-induced Tako-Tsubo-like syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31:226-9.
29. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
30. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:374-8.
31. Freeman NJ, Costanza ME. 5-Fluorouracil associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988; 61:36-45.
32. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;6:102-14.
33. Kamba T, McDonald DM. Mechanism of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788-95.
34. Park JY, Guo W, Al-Hijji M, Herrmann J, El Sabbagh A, Begna KH, Habermann TM, et al. Acute coronary syndromes in patients with active hematologic malignancies – Incidence, management, and outcomes. *Int J Cardiol* 2018. pii: S0167-5273(18)33344-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.008

35. Ilescu CA, Grines CL, Herrmann J. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87:895-9.
36. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993;71:493-509.
37. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol* 1990; 29:1001-3.
38. Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Neoplasma* 1998; 45:81-2.
39. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
40. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39.
41. Navarro Estrada, Constantin N, González N. Consenso para el manejo de pacientes síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82 (supl 1):1-44.
42. Tajer C, Charask A, Castillo Costa Y. Consenso de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:45-63.
43. Thygesen, K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. USA Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll of Cardiol* 2018;71:1291.
44. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2018;00:1-96.
45. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-49.
46. Ancker OV, Wehland M, Bauer J Infanger M, Grimm D. The Adverse Effect of Hypertension in the Treatment of Thyroid Cancer with Multi-Kinase Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2017;18:1-19.
47. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191-6.
48. King SB III, Smith SC, Hirschfeld JW. Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172-209.
49. Gross M, Posch M, Geiner C, Olthoff H, Krämer J, Dechend R, et al. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:32-3.
50. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
51. Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus eluting stents and bare metal stents after a 6 month implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2189-95.
52. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the AHA, ACC, SCAI, ACS, ADA with representation of the ACP. *Circulation* 2007;115:813-8.
53. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and peri-operative cardiac management in non cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
54. Cardiac Society of Australia and New Zealand CSANZ. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non cardiac surgery. *Heart Lung and Circulation* 2010;19:2-10.
55. Gansera B, Schmidtler F, Angelis I, Botzenhardt F, Schuster T, Kiask T, et al. Quality of internal thoracic artery grafts after mediastinal irradiation. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1479-84.
56. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, Botz G, Lakkis N, Hirsch-Ginsburg C, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007; 109:621-7.
57. Ilescu CA, Grines CL, Herrmann J. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:895-9.

6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer. Si bien la prevalencia actual de HTA en pacientes con cáncer no es conocida exactamente, se estima que es similar a la de la población general. Esta estimación estadística puede haber cambiado desde la introducción de los inhibidores de la angiogénesis (IA) en el tratamiento de ciertas enfermedades malignas. (1-6) Entre los pacientes con HTA y cáncer, la mayoría de los casos se trata de sujetos con HTA previa, habitualmente esencial. Otros pacientes desarrollan HTA (o se altera su control) en relación con algunos tratamientos con agentes antineoplásicos. Finalmente, se ha observado mayor prevalencia de HTA en pacientes que han sido curados de cáncer y que han recibido tratamiento con agentes antineoplásicos previamente. (6) Las consecuencias de la HTA son iguales a las de otros grupos de pacientes, con la particularidad de que en los pacientes con cáncer la magnitud de la HTA como factor de riesgo cardiovascular se relaciona con el tiempo de sobrevida, dado que las drogas antineoplásicas que se asocian con el desarrollo de HTA pueden ser utilizadas como tratamiento con criterio curativo o (más frecuentemente) con criterio paliativo. En la Tabla 6.1 se resumen los diferentes grupos de pacientes con HTA y cáncer y en la Tabla 6.2 se detallan las drogas antineoplásicas que se han vinculado con HTA. (5)

Tabla 6.1. Grupos de pacientes con hipertensión y cáncer

– Hipertensión arterial previa
– Hipertensión arterial con empeoramiento del control asociado a quimioterapia
– Hipertensión arterial “de novo” asociada a quimioterapia
– Hipertensión arterial “de novo” alejada del tratamiento quimio-terápico.

6.1. Efectos cardiovasculares de los inhibidores de la angiogénesis

Los agentes antineoplásicos que más se vinculan con HTA son los IA, en particular los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Los VEGF son una familia de factores de crecimiento que incluyen cuatro proteínas distintas (A-D). Los tres receptores del VEGF (VEGF-1, 2 y 3) son miembros de la familia de receptores de la tirosina quinasa. De ellos, el que más se expresa en el endotelio vascular es el VEGF (2, 5, 7) Su activación produce incremento de la permeabilidad vascular, disminución del daño de las células endoteliales, proliferación y migración de las células endoteliales y aumento de la producción local de óxido nítrico, facilitando la relajación del músculo liso vascular. Los inhibidores del VEGF-2 bloquean todos estos efectos. (5) Nuevas drogas de este grupo están actualmente en desarrollo y su utilización es cada vez más frecuente. El uso de IA se vincula con efectos adversos como HTA (el efecto adverso más frecuente), disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y prolongación del intervalo QT. Estos efectos, en particular la HTA y la insuficiencia cardíaca han obligado en ocasiones a discontinuar el tratamiento. (5) El aumento de la tensión arterial puede producirse en forma significativa desde los primeros días del tratamiento, durante la primera semana y hasta la cuarta a sexta semana. Posteriormente, es posible observar el desarrollo de HTA, pero menos frecuentemente.

Los mecanismos de la HTA vinculada al uso de IA no están totalmente esclarecidos, pero se postulan tres mecanismos principales: (5, 7, 8) incremento del tono vascular por disminución de la producción de óxido nítrico, aumento de la resistencia vascular periférica por daño y disfunción de las células endoteliales y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. A pesar de que el sunitinib tiene el efecto inhibidor del VEGF-2 más potente, el bevacizumab es el IA que más se ha asociado con el desarrollo de HTA en sujetos previamente no hipertensos y empeoramiento del control en aquellos con HTA previa. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del VEGF cuya utilización mejora el pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal y carcinoma renal. Un metaanálisis que incluyó 12.656 pacientes con distintos tumores tratados con bevacizumab evidenció una incidencia de HTA de cualquier grado del 23,6% y de grados 3-4 del 7,9%. (9) Algunos estudios han mostrado que el desarrollo de HTA vinculado a esta droga (y a otros IA) se correlaciona con mejor efecto antineoplásico. La HTA relacionada con bevacizumab suele remitir luego de la suspensión del fármaco. Sin embargo, la normalización de la tensión arterial no siempre ocurre y aun en los casos de remisión puede permanecer elevada hasta 6 meses después de la suspensión. (9,10) La mayoría de los pacientes que desarrollan HTA pueden ser tratados con antihipertensivos, sin necesidad de suspender el tratamiento con bevacizumab, y solo el 1,7% de los pacientes requieren internación o suspensión de dicha medicación, que puede llegar a producir encefalopatía hipertensiva y hemorragia del sistema nervioso central. Los inhibidores de la tirosina quinasa como

Tabla 6.2 Drogas antineoplásicas, tipo de nefrotoxicidad, mecanismos y prevención de efectos adversos renales (5)

Medicación	Cardiotoxicidad	Mecanismo de acción	Probabilidad de Hipertensión	Tratamiento antihipertensivo propuesto
Agentes Alquilantes Ciclofosfamida	Hipertensión arterial	Disfunción endotelial Vasoconstricción arterial, daño renal y vascular.	+	Bloqueo del SRAA (IECA, bloqueo RA)
Antimetabolitos	Hipertensión arterial Insuficiencia cardíaca	Microangiopatía trombótica- DITMA	+	
Metotrexato Gemcitabina mTOR	Hipertensión arterial	Daño podocitario	+	Bloqueo del SRAA (IECA, bloqueo RA)
Derivados del platino	Hipertensión arterial	Estrés oxidativo Daño renal	+	
Inhibidor de proteosoma	Microangiopatía trombótica		+	
Drogas anti-angiogénicas.	Hipertensión arterial	Resistencia vascular periférica	+++	Bloqueo del SRAA (IECA, bloqueo RA)
Inhibidor de la vía del VEGF	Microangiopatía trombótica	Reducción formación de óxido nítrico Aumento de la síntesis de factores vasoconstrictores Daño renal		Bloqueantes cálcicos.
Bevacizumab Aflibercept Sorafenib Sunitinib Pazopanib Vandetanib Axitinib Regorafenib Cabozantinib				
Glucocorticoides Antraciclinas	Hipertensión arterial Disfunción ventricular derecha Hipertensión arterial Insuficiencia cardíaca	Sobrecarga de volumen Estrés oxidativo Cambios fibróticos-apoptóticos en la pared vascular. Disfunción endotelial.	+	Diuréticos Bloqueo del SRAA (IECA, bloqueo RA) Beta-bloqueantes
HER2 inhibidor	Disfunción ventricular derecha Hipertensión arterial Insuficiencia cardíaca	Estrés oxidativo Cambios fibróticos-apoptóticos en la pared vascular. Disfunción endotelial.	+	Bloqueo del SRAA (IECA, bloqueo RA) Beta-bloqueantes

FCEV- factor de crecimiento endotelial vascular. SRAA- Sistema renina angiotensina aldosterona. SRAA- Sistema renina angiotensina

el sunitinib se han asociado con un 47% de incidencia de HTA. Se ha comunicado HTA grado 3 asociada con el sunitinib en el 8% de los pacientes.

Con la utilización de sorafenib, un metaanálisis que incluyó 4.599 pacientes (de los cuales 3.567 solo recibieron sorafenib) mostró una incidencia global de HTA del 23.4%. (5) Un metaanálisis del uso de todas estas drogas (IA) ha mostrado una incidencia global de HTA del 19% al 24%. Estas cifras probablemente infravaloran

la verdadera incidencia en la práctica clínica. Utilizando los “Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer” (Estados Unidos) versión 2.0 (NCI-CTCEA), la incidencia de HTA en pacientes que reciben IA es del 22.5% al 57.7% con un riesgo relativo de desarrollar HTA del 7.5%, 6.1% y 3.9% en los tratados con bevacizumab, sorafenib y sunitinib respectivamente.

Si se utilizan los más recientes criterios (NCI-CTCEA, versión 4.0), similares a los del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), la incidencia de HTA en pacientes con cáncer es considerablemente mayor. (7, 11)

6.2. Hipertensión arterial asociada con agentes alquilantes

El cisplatino puede causar HTA o falta de control adecuado de HTA previa. El mecanismo no está bien establecido, Aunque, al menos en parte, podría deberse a la potencial toxicidad renal del fármaco. La HTA puede presentarse también en forma alejada al tratamiento.

6.3. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico

En 2010, el National Cancer Institute de los Estados Unidos actualizó el sistema de clasificación de la HTA adecuándolo al del JNC 7. (7, 11) (Tabla 6.3) En todo paciente que presente HTA antes, durante o después de tratamiento con agentes antineoplásicos e inicie tratamiento antihipertensivo deben considerarse las comorbilidades (diabetes, proteinuria, enfermedad renal crónica, disfunción ventricular izquierda, antecedentes de isquemia cerebral, cardiopatía isquémica) y las eventuales interacciones farmacológicas. Si bien existen guías basadas en la evidencia para el control y tratamiento de la HTA en la población general, el manejo óptimo de la HTA vinculada al tratamiento con agente antineoplásico (y en particular al uso de IA) aún no se ha definido bien. En consecuencia, las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la HTA asociada con agentes antineoplásicos provienen de opiniones de expertos o de guías locales de manejo dado que no se dispone aún de estudios controlados que evalúen el control y tratamiento de la HTA vinculada al tratamiento con agentes antineoplásicos.

Según las pautas actuales (ESH / ESC European Society of Hypertension / European Society de Cardiología, AHA-American Heart Association, JNC 7-8-Comité Nacional Conjunto), el objetivo del valor de la presión arterial es 140/90 mm Hg o incluso menor si hay presencia de proteinuria. (12)

Los pacientes que desarrollan hipertensión durante el tratamiento, con valores iguales o mayores a 140 / 90 mmHg o aumento de 20 mm de la presión arterial diastólica sobre la línea de base, deben ser tratados con antihipertensivos.

Sin embargo, de acuerdo a la nueva clasificación de la AHA, el estadio 1 de hipertensión se diagnostica cuando la presión arterial sistólica está entre 130- 139 mmHg o la presión arterial diastólica está entre 80- 89 mmHg. La etapa 2 se define cuando la presión arterial sistólica es de al menos 140 mmHg o presión arterial diastólica es al menos 90 mmHg en 2 o más mediciones realizadas de forma adecuada. (13) (Tabla 6.3).

El tratamiento antihipertensivo debe iniciarse de acuerdo con lo postulado por las guías del JNC 7, (11) manteniendo como objetivo la reducción del riesgo de lesión de órgano blanco, de la morbilidad y la mortalidad. En la situación particular de la HTA bajo tratamiento con IA, la mayoría de las veces se requerirá el uso asociado de más de un antihipertensivo junto con una monitorización cuidadosa de la evolución de las cifras tensionales. La necesidad de suspender el tratamiento antineoplásico indicado debe evaluarse en el contexto clínico particular del paciente y su patología, ya que la HTA grado 3 es también un indicador de una mayor respuesta al tratamiento quimioterápico. (11) En la elección de la medicación antihipertensiva puede haber beneficio en el uso de IECA o ARA II por su capacidad para prevenir la proteinuria y la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno, por disminuir los cambios en la microcirculación, reducir el catabolismo de las bradiquininas y aumentar la liberación del óxido nítrico endotelial. (11,12) También pueden ser de utilidad los betabloqueantes, ya que además de su efecto antihipertensivo tienen mecanismos de acción beneficiosos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y la HTA es uno de sus factores de riesgo. Otras consideraciones particulares para tener en cuenta son la interacción entre los bloqueantes cálcicos no

Tabla 6.3. Clasificación de la hipertensión arterial

	Sistólica	Diastólica
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Elevada	120-129 mmHg	<80mmHg
Hipertensión		
Estadio 1	130-139 mmHg	80-89 mmHg
Estadio 2	>140 mmHg	> 90 mmHg

dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) y el sorafenib o el sunitinib, a través de su acción común sobre el citocromo p450 isoenzima CYP3A4, que al ser inhibida por ambos puede provocar un aumento excesivo de los niveles plasmáticos de los antineoplásicos. Sin embargo, no existe inconveniente para el uso de los bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos, como la amlodipina, la ni-fedipina o la felodipina.

6.4. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda (Tabla 6.4):

Tabla 6.4. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– En todo paciente que inicie tratamiento con agentes antineoplásicos debe controlarse la TA (semanal-mente durante las primeras 8 semanas, luego cada 2 a 3 semanas hasta la finalización del tratamiento y después de finalizado este, en forma habitual) y evaluarse el riesgo cardiovascular empleando alguno de los puntajes (scores) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic COronay Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema).	I	C
– En todo paciente que presente HTA antes, durante o después de un tratamiento con agentes antineoplásicos debe evaluarse e iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) teniendo por objetivo una TA < 140/90	I	C
– En todo paciente que presente un incremento ≥ 20 mm Hg en la TA diastólica durante el tratamiento con agentes antineoplásicos, aun cuando la cifra absoluta se mantenga en el rango "normal", debe iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del JNC 7 (11) .	I	C
– En todo paciente que deba iniciar tratamiento con inhibidores de la angiogénesis (IA) y presenten HTA debe retrasarse la indicación del IA hasta que se controle la TA (15-17) (Clase I, Nivel de evidencia C).	I	C
– En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA debe controlarse estrechamente la TA para evitar la hipotensión arterial (15-17).	I	C
– En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA y presente hipotensión arterial debe suspenderse el tratamiento antihipertensivo (15-17).	I	C
– En todo paciente que haya recibido un tratamiento con IA debe controlarse la TA y evaluarse el riesgo cardiovascular periódicamente (15).	I	C
– En pacientes que presenten HTA antes o durante el tratamiento con agentes antineoplásicos debe considerarse evitar o suspender otras drogas y/o fármacos que contribuyan a aumentar la TA (alcohol, antiinflamatorios no esteroides, corticoides, eritropoyetina, simpaticomiméticos) (15).	II	C
– En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA a pesar de tratamiento óptimo puede reducirse la dosis del IA o suspenderse temporariamente su indicación (15-17).	II	C
– En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, que obligue a suspender temporariamente su indicación puede reiniciarse el tratamiento antineoplásico con la misma droga o con otra, una vez controlada adecuadamente la TA (15-17).	II	C
– En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA grado 2-3 y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, o que presenten antecedentes de emergencia hipertensiva debe suspenderse definitivamente su indicación (17-19).	III	C
– Los inhibidores del VEGF-2 están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, trombosis arterial reciente, HTA no controlada, insuficiencia cardíaca no controlada o prolongación del intervalo QT (18).	III	C

- En todo paciente que inicie tratamiento con agentes antineoplásicos debe controlarse la TA (semanal-mente durante las primeras 8 semanas, luego cada 2 a 3 semanas hasta la finalización del tratamiento y después de finalizado este, en forma habitual) y evaluarse el riesgo cardiovascular empleando alguno de los puntajes (*scores*) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic COronay Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que presente HTA antes, durante o después de un tratamiento con agentes antineoplásicos debe evaluarse e iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) teniendo por objetivo una TA < 140/90 mm Hg (14) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que presente un incremento ≥ 20 mm Hg en la TA diastólica durante el tratamiento con agentes antineoplásicos, aun cuando la cifra absoluta se mantenga en el rango “normal”, debe iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del JNC 7 (11) (*Clase I, nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que deba iniciar tratamiento con inhibidores de la angiogénesis (IA) y presenten HTA debe retrasarse la indicación del IA hasta que se controle la TA (15-17) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA debe controlarse estrechamente la TA para evitar la hipotensión arterial (15-17) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA y presente hipotensión arterial debe suspenderse el tratamiento antihipertensivo (15-17) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que haya recibido un tratamiento con IA debe controlarse la TA y evaluarse el riesgo cardiovascular periódicamente (15) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes que presenten HTA antes o durante el tratamiento con agentes antineoplásicos debe considerarse evitar o suspender otras drogas y/o fármacos que contribuyan a aumentar la TA (alcohol, antiinflamatorios no esteroides, corticoides, eritropoyetina, simpaticomiméticos) (15) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA a pesar de tratamiento óptimo puede reducirse la dosis del IA o suspenderse temporariamente su indicación (15-17) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, que obligue a suspender temporariamente su indicación puede reiniciarse el tratamiento antineoplásico con la misma droga o con otra, una vez controlada adecuadamente la TA (15-17) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA grado 2-3 y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, o que presenten antecedentes de emergencia hipertensiva debe suspenderse definitivamente su indicación (17-19) (*Clase III, Nivel de evidencia C*).
- Los inhibidores del VEGF-2 están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, trombosis arterial reciente, HTA no controlada, insuficiencia cardíaca no controlada o prolongación del intervalo QT (18) (*Clase III, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi, H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J* 2010;74:1779-86.
2. Stortecky S, Suter T. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2010;22:312-7.
3. Yeh E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
4. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300-11.
5. Malizko J, Maliszko M, Kozlowski L, Kozłowska K, Małyszko J. *Oncotarget* 2018;9:20855-20871
6. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12:409-25.
7. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ; Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604.
8. Rees ML, Khakoo A. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Failure Clin* 2011;7:299-311.
9. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension. *Biodrugs* 2011;25:159-69.
10. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S, et al. Increased risk of high grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a metaanalysis. *Am J Hypertens* 2010;23:460-8.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

12. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javie M, et al. Hypertension secondary to antiangiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res* 2007;27:3465-70.
12. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 6:1269-1324.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52
15. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:151-6.
16. Langenberg MH, van Harpen CM, De Bono J, Schellens JH, Unger C, Hoekman K, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:6152-9.
17. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-15.
18. Shord S, Bressler L, Tierney L, Cuellar S, George A.
et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:999-1013.
19. Agarwal M, Thareja N, Benjamin M, Akhondi A, Mitchell GD, et al. Tyrosin Kinase Inhibitor-Induced Hypertension *Curr Oncol Rep* 2018;20:65.

7. TROMBOEMBOLIA VENOSA

El término tromboembolia venosa (TEV) designa a una enfermedad multicausal que tiene dos formas clínicas de presentación, la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón (EP) (1). La TVP habitualmente compromete las venas femoropoplíteas pero también puede aparecer en cualquier otro territorio venoso profundo. El cáncer y su tratamiento son factores de riesgo conocidos e independientes para desarrollar una TEV que aumentan 4,1 y 6,5 veces, respectivamente, la posibilidad de padecer esta enfermedad (2). El riesgo de padecer una TEV en estos pacientes es particularmente más elevado en los primeros meses que siguen al diagnóstico del cáncer, por el efecto de la cirugía y la quimioterapia, y en la etapa final de la enfermedad, por la progresión de la neoplasia y el deterioro del estado general. Además, está relacionado con el tipo y la localización primaria del tumor (adenocarcinomas productores de mucina, tumores malignos de cerebro, neoplasias hematológicas), el estadio evolutivo y el tratamiento antineoplásico médico y quirúrgico utilizado. También se ha demostrado que la quimioterapia amplifica la capacidad protrombótica de las células neoplásicas produciendo un efecto tóxico directo en el endotelio vascular (3).

La incidencia estimada de TEV en los pacientes con cáncer es 1 episodio/200 enfermos/año y es la segunda causa de muerte en los pacientes neoplásicos internados y ambulatorios (1, 4, 5). Sin embargo, los estudios necróscopicos han demostrado que la TEV es mucho más frecuente y puede estar presente en hasta un 50% de los casos (6, 7). La TEV como manifestación de la cardiotoxicidad del tratamiento médico del cáncer es una consecuencia del uso de accesos venosos y de la quimioterapia con drogas antiangiogénicas, hormonas y estimulantes de la eritropoyesis (Tabla 7.1). También depende de otros factores concomitantes, como la edad del enfermo, el antecedente de haber padecido una TEV, la inmovilización, cirugía y otras características clínicas que también incrementan la probabilidad de complicaciones trombóticas en los pacientes sin cáncer (8). Por otro lado, el paciente neoplásico, en comparación con el que no tiene cáncer, presenta un riesgo 10

Tabla 7.1. Fármacos antineoplásicos y tromboembolia venosa

Fármacos	Incidencia
Cisplatino y carboxiplatino	7-10,2%
Talidomida y lenalidomida	17-26%
Erlotinib	4-11%
Vorinostat	4,7-8%
Panitumumab	2,70%
Gemcitabine	1,50%

veces más alto de muerte, 3 veces mayor de recurrencia de la trombosis y, al mismo tiempo, 3 veces superior de padecer un sangrado mayor durante los 3-6 meses iniciales del tratamiento anticoagulante para la TEV (9). Finalmente, los pacientes con cáncer que desarrollan una TEV tienen una expectativa de vida más corta, y el riesgo de morir después de un episodio tromboembólico venoso es 4-8 veces más elevado que para los que no padecen de cáncer (10, 11).

7.1. Trombosis venosa profunda de los miembros superiores asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

Los catéteres venosos centrales (CVC), incluidos los catéteres tunelizados de una o más luces, los reservorios venosos centrales totalmente implantables –tipo Port-A-Cath– y los insertados periféricamente, producen daño endotelial e inflamación de la pared vascular. Son un factor de riesgo conocido, relacionado con el tratamiento del cáncer, para desarrollar una TEV de los miembros superiores que puede involucrar las venas braquiocefálica, yugular interna, subclavia, axilar y/o braquial (12-20). Se ha detectado una trombosis venosa asociada al CVC en el 27-66% de los enfermos con cáncer estudiados con venografía, pero la mayoría son asintomáticas (12). La incidencia de episodios sintomáticos de TVP relacionados con los CVC y de EP sintomáticas con una TVP relacionada con los CVC es 0,3-28% y 15-25%, respectivamente (14, 16). Esta complicación ha disminuido de forma significativa en los últimos años por causas no determinadas (15). Parece probable que la mejora de los materiales con los que se fabrican los catéteres, de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados de mantenimiento sea responsable de este hallazgo. Los síntomas y los signos de la TVP relacionada con los CVC son inespecíficos y habitualmente están ausentes; por estos motivos, el diagnóstico clínico se hace en menos de la mitad de los casos. Los más comunes son producidos por el efecto local del trombo e incluyen dolor unilateral en el miembro superior, la fosa supraclavicular o la cara, cambios en la coloración de la piel, aparición de venas colaterales superficiales dilatadas en el brazo, el hombro y/o la pared anterior del tórax, aumento de tamaño y/o pérdida de la función en un miembro superior y la mala función del CVC, como por ejemplo problemas para la infusión o aspiración por este (19-21). Menos comunes son los síntomas y signos debidos a una EP o los producidos por una embolia paradójica en el sistema arterial a través de un foramen oval permeable. Estos síntomas y signos pueden utilizarse en forma integrada en un puntaje clínico, validado, para estratificar el riesgo de padecer una TVP vinculada al CVC en los miembros superiores (Tabla 7.2) (22). La ecografía por compresión (sensibilidad 97% y especificidad 96%) y la ecografía Doppler (sensibilidad 94% y especificidad 91%) son los procedimientos de elección para confirmar el diagnóstico en estos casos (23, 24). También se han usado con buenos resultados la venografía por tomografía computarizada y por resonancia magnética (25-27). La venografía convencional es el “patrón oro” para confirmar la presencia de una TVP relacionada con los CVC. Sin embargo, debería reservarse para aquellos enfermos en los que el diagnóstico es dudoso después de realizar las pruebas no invasivas o cuando estas son normales y la sospecha clínica es alta. Actualmente no se recomienda la medición rutinaria del dímero D cuando se sospecha una TVP en el miembro superior, asociada con el CVC, del paciente con cáncer.

Tabla 7.2. Estratificación clínica del riesgo de padecer una trombosis venosa profunda asociada con un catéter venoso central

CVC o dispositivo implantable en la vena subclavia, o yugular	+ 1 punto	
Edema depresible unilateral de la extremidad	+ 1 punto	
Dolor localizado en la extremidad	+ 1 punto	
Otro diagnóstico más probable	- 1 punto	
Probabilidad clínica	Puntaje	Prevalencia de TVP
Baja	-1 o 0	9-13%
Intermedia	1	20-38%
Alta	2-3	64-70%

CVC: catéter venoso central; TVP: trombosis venosa profunda

7.1.1. Prevención de la trombosis venosa profunda de los miembros superiores asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

La mayoría de los estudios de distribución aleatoria no demostraron una diferencia significativa en la incidencia de una TVP relacionada con los CVC entre los enfermos tratados preventivamente con antagonistas de la vitamina K (AVK) (13, 28-33), heparina no fraccionada (HNF) (34), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (14, 16, 31, 35, 36) y los controles. Una revisión sistemática de 13 estudios de asignación aleatoria que evaluaron la seguridad y eficacia de diferentes dosis de HNF, HBPM, AVK y fondaparinux contra la no intervención o el placebo, o que compararon dos anticoagulantes diferentes, en 3420 pacientes con cáncer –de diferentes tipos y estadios– y un CVC, no encontró diferencias concluyentes producidas por estos fármacos en los puntos finales de interés clínico (mortalidad, TVP asociada con el CVC) (37). Por estos motivos se recomienda específicamente no administrar ninguna dosis de HNF, HBPM o warfarina para la profilaxis de la TVP asociada con los CVC (17-20). Solamente se indica preventivamente colocar el catéter en el lado derecho del cuerpo, en la vena yugular, y ubicar su extremo distal en la vecindad de la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha (19, 20). No hay datos referidos al uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOAD), inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán), o del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, edoxabán, apixabán), para la prevención de la TVP asociada con el CVC en los pacientes neoplásicos.

En los adultos es habitual realizar intermitentemente el lavado y/o el bloqueo del CVC con heparina, en diferentes concentraciones, para prevenir la oclusión. Pero 2 revisiones sistemáticas de estudios de asignación aleatoria, controlados, en adultos de ≥ 18 años, no encontraron diferencias significativas en la incidencia de esta complicación cuando la heparina fue comparada con solución fisiológica, que es más barata y no tiene inconvenientes de sangrado (38, 39). En consecuencia, teniendo en cuenta la amplia variación del riesgo trombótico y la baja, o no concluyente, eficacia demostrada por el tratamiento preventivo farmacológico para disminuir la incidencia de TVP asociada al CVC, no se recomienda la trombopprofilaxis rutinaria con anticoagulantes para los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un CVC. La necesidad de un tratamiento trombopprofiláctico farmacológico en estos pacientes deberá ser decidido en cada caso en particular teniendo en cuenta la estratificación del riesgo individual de padecer una TVP asociada al CVC (véase Tabla 7.2), los posibles beneficios de una reducción de las complicaciones tromboembólicas y los inconvenientes y daños potenciales de los anticoagulantes.

7.1.1.1. Recomendaciones para la prevención de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- No indicar rutinariamente la trombopprofilaxis farmacológica en los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un CVC (*Clase III, Nivel de evidencia A*).
- No realizar el lavado y/o bloqueo intermitente del CVC con heparina (*Clase IIb, Nivel de evidencia A*).
- Realizar el lavado y/o bloqueo intermitente del CVC con solución fisiológica (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).

7.1.2. Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

No se han realizado estudios prospectivos controlados para evaluar el tratamiento de la TVP relacionada con los CVC para el tratamiento del cáncer, pero la administración de anticoagulantes es una terapéutica fundamental para mantener permeable el acceso vascular y continuar el tratamiento quimioterápico y/o de sostén, prevenir la propagación del trombo y la EP que complica hasta un tercio de estos casos, el síndrome posflebítico y la trombosis recurrente (17-20, 27). Dos estudios prospectivos demostraron que la anticoagulación con HBPM, seguida o no de warfarina, disminuyó la tasa de recurrencia, de EP, y permitió mantener el CVC sin un incremento significativo de sangrado mayor (15, 40). En el caso de insuficiencia renal que contraindique el uso de HBPM (depuración de creatinina ≤ 30 mL/minuto), el tratamiento deberá realizarse con HNF y AVK (20). La trombocitopenia inducida por heparina aguda o reciente es otra contraindicación para el uso de HBPM y HNF. Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante de la TEV asociada con el CVC. Las recomendaciones varían entre 3-6 meses, durante todo el tiempo que permanezca colocado el CVC, y por tiempo indefinido si el cáncer está en actividad, se demuestran metástasis, necesidad de quimioterapia, recurrencia de la trombosis y persistencia de los factores de riesgo (12, 17-20, 37). Tampoco se sabe cuál es la utilidad de retirar el catéter en la TVP relacionada con los CVC en el paciente con cáncer. Algunos estudios demostraron que el tratamiento anticoagulante fue igualmente adecuado para resolver el síndrome clínico con la extracción del CVC o sin ella (41, 42). Por este motivo se recomienda no retirar el CVC si funciona normalmente, el extremo distal está correctamente ubicado, no está infectado y mientras sea necesario para el tratamiento intravenoso (19, 20). Se sugiere considerar el tratamiento anticoagulante durante 3-5 días, con la intención de estabilizar el trombo y evitar su embolización, en ausencia de contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (Tabla 7.3), antes de retirar el CVC no funcionante, infectado, con el extremo distal mal ubicado, o si hay evolución clínica desfavorable.

Tabla 7.3. Contraindicaciones para el uso preventivo o terapéutico de los anticoagulantes en la TEV del paciente con cáncer

Úlcera gastroduodenal activa u otras úlceras en el aparato digestivo
Sangrado activo no controlado (≥ 2 unidades de sangre transfundidas en las últimas 24 horas)
Sangrado crónico, clínicamente significativo > 48 horas
Hemorragia intracraneal reciente
Lesiones encefálicas o de la médula espinal con riesgo alto de sangrado
Aneurisma disecante de aorta o aneurisma cerebral
Endocarditis infecciosa
Pericarditis y derrame pericárdico
Insuficiencia hepática
Enfermedad renal crónica (depuración de creatinina < 30 mL/min/m ²): para HBPM y fondaparinux
Hipertensión arterial grave no controlada o hipertensión maligna
Traumatismo encefalocraneano grave
Embarazo (para los antagonistas de la vitamina K)
Hipersensibilidad a la heparina
Trombocitopenia inducida por heparina: para HNF y HBPM
Trombocitopenia (recuento de plaquetas $\leq 50.000/\text{mm}^3$) o disfunción plaquetaria grave (uremia, consumo de medicamentos que alteran la función plaquetaria, hematopoyesis displásica)
Diátesis hemorrágica
a) Tiempo de protrombina y KPTT prolongados –excluyendo el síndrome antifosfolípido
b) Deficiencia de factores de la coagulación (p. ej., hepatopatía grave, deficiencia de factor VIII)
Catéter epidural, anestesia espinal o punción lumbar
Cirugía reciente con alto riesgo de sangrado
Riesgo alto de caídas (traumatismo de cráneo)

TEV: tromboembolia venosa; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular

rable con los anticoagulantes, pero la utilidad de esta estrategia es desconocida (19, 20). Siempre es adecuado retirar los CVC innecesarios, cuando están presentes contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o si los síntomas persisten a pesar de la anticoagulación. En presencia de trombocitopenia, la recomendación de anticoagular o no hacerlo debe ser individualizada. Está demostrada la relación entre la oclusión luminal y el desarrollo de TVP asociada con el CVC (15). El beneficio de la trombólisis, local o sistémica, para el tratamiento de la TVP relacionada con los CVC en el paciente con cáncer es motivo de controversias.

Un estudio retrospectivo en pacientes con TVP axilar y subclavia demostró que el tratamiento trombolítico sistémico con uroquinasa, comparado con la anticoagulación, se acompañó de una incidencia equivalente de síndrome posttrombótico y una tasa de sangrado alta (21%) (43). Este tratamiento y la trombólisis farmacomecánica guiada por catéter deberían tenerse en cuenta en situaciones específicas, cuando la circulación del miembro superior está en riesgo o en los enfermos en los que han fracasado las otras alternativas terapéuticas (20). También se han utilizado filtros en la vena cava superior, de colocación percutánea, para el tratamiento de la TVP asociada con los CVC en pacientes con cáncer que tenían contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o en los que la anticoagulación no había sido eficaz. Se encontró una tasa baja de complicaciones relacionadas con el filtro y ninguno de los enfermos desarrolló una EP (44). Sin embargo, una revisión de la bibliografía (21 artículos, 209 filtros en la vena cava superior), que incluyó enfermos con cáncer y sin él, demostró una falta de pruebas para sustentar la seguridad y la eficacia de esta modalidad terapéutica (45). La trombosis intraluminal y el depósito de fibrina se han tratado satisfactoriamente con fibrinolíticos para recuperar la permeabilidad del acceso vascular (46-48).

El rivaroxabán, un ACOAD que es un potente inhibidor del factor Xa, ha demostrado en un estudio prospectivo resultados satisfactorios cuando fue utilizado para el tratamiento de la TVP asociada con el CVC en los pacientes neoplásicos. Sin embargo, la tasa de sangrado y de EP fatal registrada en los enfermos medicados con este ACOAD hacen necesarias nuevas investigaciones antes de que pueda ser recomendado de manera segura (49).

7.1.3. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

Teniendo en cuenta la información presentada, se recomienda:

- Utilizar la ecografía por compresión o Doppler como técnica de imagen inicial de elección para confirmar el diagnóstico presuntivo de TVP asociada con el CVC para el tratamiento del cáncer (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- La monoterapia con HBPM para el tratamiento anticoagulante de la TVP asociada con el CVC en el paciente con cáncer, porque es más eficaz que los AVK para prevenir la recurrencia de la trombosis y tiene menos riesgo de sangrado, o la HBPM seguida de AVK, en los que no tienen contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, durante 3-6 meses (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- No retirar el CVC en los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC cuando este funciona normalmente, está bien posicionado y no está infectado, si hay buena evolución de los síntomas y signos de TVP y es posible un control clínico estricto, siempre que sea necesario para el tratamiento intravenoso (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Retirar el CVC y controlar clínicamente a los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante; cuando estas se resuelven, se recomienda el tratamiento anticoagulante con HBPM durante por lo menos tres meses (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*). Si persisten las contraindicaciones, el médico deberá estimar el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante en cada caso.
- Considerar la posibilidad de administrar un tratamiento anticoagulante durante 3-5 días, en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones, antes de retirar el CVC no funcional, infectado, con el extremo distal mal ubicado, o ante evolución clínica desfavorable con los anticoagulantes, con la intención de estabilizar el trombo y evitar su embolización (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

7.2. Prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico

Algunos pacientes ambulatorios con cáncer tienen una incidencia elevada de TEV, similar a la de los enfermos quirúrgicos y no quirúrgicos internados, que aumenta hasta 6,5 en los que reciben un tratamiento antineoplásico (2, 50). Un análisis retrospectivo confirmó que los pacientes ambulatorios con cáncer tratados con gemcitabina, cisplatino, carboplatino o la combinación de estos antineoplásicos tenían una tasa de TEV del 7-10,2%, y también se incrementa significativamente en los que reciben estimulantes de la eritropoyesis (Tabla 7.1). Por otro lado, el tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de mama (p. ej., tamoxifeno) incrementa 1,5-7 veces el riesgo de TEV (51, 52). Por estos motivos se ha recomendado establecer el riesgo de padecer una TEV asociada con la quimioterapia en los pacientes ambulatorios con cáncer. Con este objetivo están disponibles puntajes simples y prácticos para estratificar el riesgo de padecer un episodio trombotico venoso sintomático después de comenzar la quimioterapia en los enfermos ambulatorios con diferentes tipos de neoplasias (53, 54). Además, se debe tener en cuenta que algunos pacientes ambulatorios tratados con quimioterapia tienen un alto riesgo de padecer una TEV cuando en ellos se combinan algunas de las siguientes situaciones clínicas: 1) antecedente de TEV, 2) cáncer en actividad que tiene un riesgo alto de TEV (p. ej., vejiga, testículo, neoplasias ginecológicas, linfomas, síndromes mieloproliferativos, estómago, páncreas), 3) tratamiento hormonal (tamoxifeno o raloxifeno, dietilestilbestrol, reemplazo hormonal, anticonceptivos), 4) uso de estimulantes de la eritropoyesis (p. ej., eritropoyetina, darbepoetina), 5) índice de masa corporal ≥ 35 , 6) hemoglobina < 10 g/dL, 7) recuento de plaquetas antes de comenzar la quimioterapia $> 300.000/\text{mm}^3$, 8) recuento de leucocitos antes de comenzar la quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$ y 9) inmovilización (54-58). Este riesgo debe ser evaluado antes de comenzar la quimioterapia y posteriormente en forma periódica. La información disponible relacionada con la prevención primaria de la TEV asociada con la quimioterapia en los enfermos ambulatorios con cáncer ofrece resultados divergentes. Algunos estudios no demostraron que produjera una reducción significativa de los episodios tromboembólicos y se acompañó de un aumento de los accidentes de sangrado (59-63). Sin embargo, por lo menos cuatro estudios controlados de asignación aleatoria y una revisión sistemática han demostrado que la trombopprofilaxis con HBPM o apixabán es eficaz para reducir los episodios sintomáticos de TEV en los enfermos ambulatorios con cáncer tratados con quimioterapia (64-68). Sin embargo, teniendo en cuenta la baja tasa de eventos tromboembólicos en los pacientes no tratados ($< 3,9\%$), el alto número de pacientes necesarios para tratar (40-50 enfermos) y el riesgo de sangrado –que no alcanzó significación estadística–, la recomendación de trombopprofilaxis primaria en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia no debe ser rutinaria y corresponde indicarla cautelosa y consensuadamente en cada enfermo (69).

Los pacientes ambulatorios con cáncer que padecen mieloma múltiple tienen un riesgo particularmente alto (17-26%) de padecer una TEV cuando son tratados con fármacos que tienen la capacidad de inhibir la angiogénesis –como la talidomida o lenalidomida– combinados con dexametasona. Este riesgo es 12-28% cuando se utiliza doxorubicina o poliquimioterapia (70-73). Un metanálisis demostró que el uso de otro antiangiogénico,

el bevacizumab, administrado en dosis baja o alta, también se asocia con un incremento significativo del riesgo de padecer una TEV en los pacientes con mieloma múltiple (74). Los factores de riesgo trombótico que aporta la enfermedad de base son la presencia de ≥ 2 de los siguientes: 1) concentración de la paraproteína $> 1,6$ g/dL, 2) enfermedad progresiva e 3) hiperviscosidad (53, 75). Los resultados de algunos estudios sin asignación aleatoria que evaluaron la prevención farmacológica de la TEV en pacientes ambulatorios con mieloma tratados con alguno de estos antiangiogénicos demostraron los beneficios y la seguridad del uso de HBPM (75-77). Una dosis fija de warfarina (1-2 mg/día) también fue eficaz para disminuir modestamente los episodios. Un estudio de asignación aleatoria que comparó la tromboprolifaxis con aspirina 100 mg/día contra enoxaparina 40 mg/día en 324 enfermos con mieloma múltiple de reciente diagnóstico –que recibieron una inducción con lenalidomida y dexametasona, y una consolidación con melfalán, prednisona y lenalidomida– demostró que la aspirina era igualmente eficaz que la enoxaparina, especialmente en los que tenían bajo riesgo trombótico, con una incidencia de TEV de 2,3% y 1,2%, respectivamente (78). El uso tromboprolifáctico de una dosis baja de aspirina en los pacientes con mieloma múltiple se recomienda en algunas guías para la práctica clínica (69, 79).

7.2.1. Recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben un tratamiento antineoplásico

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- No indicar rutinariamente el tratamiento farmacológico para la prevención primaria de la TEV (Tabla 7.4) en los pacientes ambulatorios con cáncer y prescribirlo únicamente para aquellos cuidadosamente seleccionados que tienen un puntaje de riesgo alto, u otros factores de riesgo adicionales para padecer esta enfermedad (p. ej., tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis), que no tienen contraindicaciones para el uso de anticoagulantes y que acepten un riesgo de sangrado superior al de no usar anticoagulantes, desde el comienzo y hasta el final de la quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia A*).

Tabla 7.4. Fármacos para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

DrogaDosis y vía de administración	
HBPM	
Enoxaparina	40 mg/día, subcutánea
Tinzaparina	4500 U/día, subcutánea o 75 U/kg/día, subcutánea
Dalteparina	5000 U/día, subcutánea
Fondaparinux	2,5 mg/día, subcutánea
HNF	5000 U/2-3 veces por día, subcutánea

TEV: tromboembolia venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada

- La prevención primaria de la TEV, preferentemente con HBPM, en los pacientes ambulatorios con un diagnóstico reciente de mieloma múltiple, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, que reciben agentes inhibidores de la angiogénesis (p. ej., talidomida, lenalidomida) más dexametasona o quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- La prevención primaria de la TEV con 100 mg/día de aspirina para los pacientes ambulatorios con un diagnóstico reciente de mieloma múltiple que tiene un riesgo trombótico bajo, y sin contraindicaciones para el uso de aspirina, que reciben agentes inhibidores de la angiogénesis (p. ej., talidomida, lenalidomida, pomalidomida) más dexametasona o quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- No utilizar los AVK para la prevención primaria de la TEV en los pacientes ambulatorios con cáncer (p. ej., tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis) que reciben quimioterapia y tienen un puntaje de riesgo alto, u otros factores de riesgo adicionales para padecer esta enfermedad (*Clase III, Nivel de evidencia A*).

7.3. Prevención primaria de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer que deben ser internados

El riesgo de desarrollar una TEV se incrementa 8 veces en cualquier paciente que debe ser internado por una enfermedad aguda (2). En los pacientes oncológicos, este riesgo habitualmente duplica el de los internados sin cáncer. La incidencia comunicada de TEV en los pacientes internados con cáncer, sin tener particularmente en cuenta el tratamiento antineoplásico, es muy amplia (0,6-18%) (80-82). Sin embargo, la prescripción de un tratamiento tromboprolifáctico en los enfermos oncológicos internados está por debajo de lo esperado y el ingreso

en el hospital por una neoplasia se ha asociado con una posibilidad baja de recibir tromboprofilaxis (83, 84). Por otro lado, no se han investigado específicamente los beneficios y los efectos adversos de la tromboprofilaxis en los enfermos con cáncer, en los que siempre se debe tener en cuenta el mayor riesgo de sangrado por trombocitopenia –debida a la neoplasia o la quimioterapia– y/o la ubicación del tumor (p. ej., sistema nervioso central) (58, 69, 85). La información aprovechable es extrapolada de investigaciones de prevención de la TEV en pacientes internados por una enfermedad aguda que incorporaron un número pequeño de enfermos neoplásicos. Tres estudios de asignación aleatoria y 4 revisiones sistemáticas y metanálisis evaluaron la profilaxis farmacológica de la TEV contra la no profilaxis en los pacientes internados por una enfermedad no quirúrgica (86-92). Los fármacos utilizados para la tromboprofilaxis fueron HNF dos o tres veces por día, diferentes HBPM y fondaparinux (contraindicación absoluta: depuración de creatinina ≤ 30 mL/minuto) durante 6-21 días, hasta el alta hospitalaria, o aquello que aconteciera primero. La tromboprofilaxis farmacológica (Tabla 7.4) se asoció con una disminución significativa de los episodios sintomáticos de TVP y EP mortal (86-92). Los efectos en la EP no mortal, sangrado mayor y mortalidad por cualquier causa no alcanzaron significación estadística. Algunos de los enfermos incorporados en estas investigaciones tenían cáncer, pero en ninguna de ellas se estableció si la internación estuvo determinada por una condición clínica aguda o por el tratamiento antineoplásico; tampoco se comunicó la tasa de sangrado en este subgrupo de pacientes. El American College of Chest Physicians, en sus recomendaciones para la prevención de la TEV en pacientes no quirúrgicos hospitalizados, considera que el cáncer en actividad (p. ej., pacientes con metástasis locales o a distancia y/o que han recibido quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos) y la reducción de la movilidad (pacientes confinados en la cama que se movilizan solo para ir al baño por un lapso ≥ 3 días) son factores de riesgo mayores para padecer una complicación tromboembólica venosa (58). Las guías para la práctica clínica recomiendan el tratamiento preventivo de la TEV en el paciente con cáncer en actividad cuando ingresan en el hospital por una enfermedad aguda no quirúrgica o reducción de la movilidad con alguno de los anticoagulantes mencionados anteriormente, siempre que no haya sangrado u otras contraindicaciones (17, 58, 69, 93-97). Están exceptuados aquellos que ingresan solamente para una quimioterapia de corta duración, procedimientos menores y trasplante de médula porque la información disponible para la toma de decisiones es inadecuada (17, 58, 69). La tromboprofilaxis farmacológica puede mantenerse en aquellos enfermos que tienen plaquetopenia leve (recuento de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$), si la plaquetopenia es moderada (recuento de plaquetas 25.000- 50.000/ mm^3) la decisión deberá ser individualizada en cada caso y se deberá evitar o suspender con un recuento de plaquetas $< 25.000/\text{mm}^3$ (97). El riesgo de TEV en estos pacientes también es elevado después del alta hospitalaria; pero la tromboprofilaxis farmacológica extendida por otros 28 días, después de los 10 días habituales, no se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la tasa de TEV e incrementó el riesgo de sangrado en un subgrupo de enfermos con cáncer (88).

Los métodos mecánicos de tromboprofilaxis, medias de compresión graduada y aparatos de compresión neumática intermitente, tienen la ventaja de no provocar sangrado y pueden representar una opción terapéutica para los enfermos que tienen una hemorragia activa o un riesgo alto de padecerla. No se han realizado estudios para evaluar esta terapéutica en enfermos internados por cáncer durante el tratamiento antineoplásico. Los resultados de las publicaciones que evaluaron las medias de compresión graduada en pacientes no quirúrgicos internados por un accidente cerebrovascular o un infarto agudo de miocardio no demostraron beneficios en la prevención de la TEV y se asociaron con un riesgo del 5% de padecer lesiones en la piel (98-100). Una revisión sistemática de las publicaciones que utilizaron aparatos de compresión neumática intermitente, para prevenir la TEV en pacientes quirúrgicos, no pudo confirmar ni excluir beneficios en mortalidad ni en la tasa de EP, pero sí demostró una disminución de la incidencia de TVP (101). Sin embargo, los métodos mecánicos de tromboprofilaxis siguen siendo recomendados para los pacientes internados por una enfermedad no quirúrgica que tienen un sangrado activo, o un riesgo alto de padecerlo, fusionado con un riesgo alto de trombosis venosa, o como complemento de la tromboprofilaxis farmacológica, para incrementar su eficacia en los enfermos de alto riesgo (58, 69).

Un metanálisis de 39 estudios comparó la eficacia, seguridad y duración óptima de la tromboprofilaxis farmacológica perioperatoria contra la profilaxis mecánica y la no profilaxis en los pacientes con cáncer que deben ser sometidos a una cirugía. Demostró una reducción del 50% en la tasa de TVP en los tratados con tromboprofilaxis, sin diferencias en las tasas de mortalidad ni de EP, a cambio de un ligero incremento en el riesgo de sangrado (102). Otra revisión sistemática y metanálisis de 7 estudios de asignación aleatoria, que incorporaron 4807 pacientes con cáncer, puso de manifiesto que la tromboprofilaxis extendida, durante 2-6 semanas, después de una cirugía abdominopelviana, comparada con la convencional de < 2 semanas, reducía el riesgo de TEV en 50% (103). No se demostraron diferencias significativas en la incidencia de EP, sangrado mayor y mortalidad por cualquier causa a tres meses (103). Finalmente una revisión sistemática de 20 estudios de asignación aleatoria, que estudiaron 9771 enfermos con cáncer que habían recibido tromboprofilaxis perioperatoria, no encontró diferencias entre la HBPM, HNF y el fondaparinux en sus efectos en la mortalidad, EP, sangrado mayor y menor, y trombocitopenia (104). Hubo una menor incidencia de sangrado en la herida quirúrgica en los tratados con HBPM comparados con los que recibieron HNF (104).

La indicación de los ACOAD para la prevención primaria farmacológica de la TEV en los pacientes con cáncer, fármacos que ya comienzan a recomendarse tanto para la prevención como el tratamiento de este cuadro clínico, como monoterapia o en opciones terapéuticas combinadas (105), dependerá de los resultados de nuevos estudios de asignación aleatoria, controlados, que actualmente están en curso (106-107).

7.3.1. Recomendaciones para la prevención primaria de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer que deben ser internados

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- El tratamiento farmacológico para la prevención primaria de la TEV con monoterapia de HBPM, HNF o fondaparinux para los pacientes con cáncer que son internados por una enfermedad aguda no quirúrgica, o reducción de la movilidad, sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, durante toda la estadía hospitalaria (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El tratamiento farmacológico durante el perioperatorio con monoterapia de HBPM, HNF o fondaparinux para la prevención primaria de la TEV, en los pacientes con cáncer internados para ser sometidos a una cirugía y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, comenzando 2-12 horas antes de la operación y durante 7-10 días; la trombopprofilaxis deberá extenderse a 4 semanas en aquellos que tienen una cirugía abdominopelviana (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El tratamiento no farmacológico durante toda la internación con medias de compresión graduada o aparatos de compresión neumática intermitente para la prevención primaria de la TEV, en los pacientes con cáncer internados que tienen un sangrado activo u otras contraindicaciones para el uso de anticoagulantes antes que no realizar ninguna medida de trombopprofilaxis, o como un complemento de la trombopprofilaxis farmacológica, para incrementar su eficacia en los enfermos de alto riesgo (*Clase IIB, Nivel de evidencia C*).

7.4. Diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

7.4.1. Diagnóstico de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

La discusión detallada de la estrategia diagnóstica de una TEV en el paciente con cáncer supera los alcances de este Consenso. El diagnóstico debe basarse en un alto índice de sospecha y en los síntomas y signos frecuentes de esta enfermedad (Tabla 7.5). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la TEV puede ser asintomática y diagnosticarse por estudios de imagen solicitados con otros fines. Por otro lado, un diagnóstico fundamentado exclusivamente en el análisis de los factores de riesgo, síntomas y signos, alteraciones electrocardiográficas (p. ej., bloqueo de rama derecha, taquicardia sinusal, onda P pulmonar, desviación del eje eléctrico a la derecha, patrón S1Q3T3), estudio de los gases en sangre y cambios en la radiología de tórax tiene una sensibilidad y especificidad baja para confirmar o descartar una TEV. En consecuencia, es indispensable recurrir a alguno de los algoritmos diagnósticos no invasivos tradicionales, basados en pruebas objetivas (108-112). No obstante, los enfermos oncológicos evaluados en estos estudios fueron una minoría y se desconoce si la estrategia es segura y/o eficaz en este subgrupo. La medición del dímero-D en la valoración diagnóstica de la TEV del paciente con cáncer es motivo de controversia, habida cuenta de que su especificidad es más baja que en los enfermos sin cáncer (113, 114). Además, se debe establecer el riesgo de mortalidad temprana de la EP teniendo en cuenta la presencia o la ausencia de determinados signos clínicos (*shock*, hipotensión arterial) e indicadores de disfunción del ventrículo derecho o de lesión miocárdica o de ambas. De esta manera es posible establecer tres categorías de riesgo diferentes de morir por una EP () y seleccionar adecuadamente el tratamiento (108).

Tabla 7.5. Síntomas y signos frecuentes de una TEV

Trombosis venosa profunda
Dolor espontáneo o a la palpación del territorio venoso profundo afectado
Edema asimétrico con godet en miembro sintomático, tumefacción de todo el miembro inferior o tumefacción de la pantorrilla (perímetro de la pantorrilla enferma 3 cm mayor que la asintomática medida 10 cm. por debajo de la tuberosidad tibial)
Cambios de coloración en la piel
Dilatación de las venas colaterales superficiales no varicosas
Embolia pulmonar
Disnea (85%)
Dolor torácico, pleurítico (40%)
Hemoptisis
Ansiedad, sudoración, síncope
Cianosis, taquicardia, hipotensión, shock cardiogénico, fiebre
Disfunción del VD, signos de TVP

TEV: tromboembolia venosa; VD: ventrículo derecho; TVP: trombosis venosa profunda

Tabla 7.6. Estratificación del riesgo de mortalidad por una embolia de pulmón

Riesgo de mortalidad	Signos clínicos	Disfunción del VD	Lesión miocárdica
	(shock o hipotensión)	(dilatación, hipoquinesia o sobrecarga de presión en el eco, BNP o NT proBNP aumentados, hipertensión pulmonar)	(troponina cardíaca T o I positivas)
Alto (mayor de 15%)	sí	sí	sí Intermedio (3-15%)
no	sí/no	sí/no	
Bajo (menor de 3%)	no	no	no

EP: embolia pulmonar; VD: ventrículo derecho; BNP: péptido natriurético cerebral; NT proBNP: pro hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

7.4.2. Tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

Los anticoagulantes por vía parenteral u oral administrados como monoterapia (Tabla 7.7), o en opciones terapéuticas combinadas, son los fármacos de elección para el tratamiento durante la etapa aguda (primeros 5-10 días) de una TEV demostrada objetivamente. Esta recomendación también se aplica cuando la TEV aparece en un paciente con cáncer, hubiera recibido o no un tratamiento de quimioterapia (17, 21, 93-96, 105). Pero es más probable que estos enfermos, comparados con los que no tienen cáncer, desarrollen una TEV recurrente. Numerosos estudios de asignación aleatoria evaluaron con resultados favorables la seguridad y eficacia de las HBPM para el tratamiento y la prevención secundaria de la TEV asociada al cáncer (115-119). Una revisión sistemática de la bibliografía demostró que las HBPM comparadas con la HNF tienen un beneficio de supervivencia a los tres meses y una tasa de recurrencia de la TEV similares (120). En este análisis no se presentaron datos relacionados con el pronóstico de sangrado, trombocitopenia ni síndrome posflebítico (120). Las ventajas de las HBPM sobre la HNF no se manifestaron en los pacientes sin cáncer (120). Otra revisión sistemática de 15 estudios de asignación aleatoria, que incorporaron 1615 enfermos con cáncer y TEV, también reveló que las HBPM posiblemente sean superiores a la HNF para el tratamiento inicial de la TEV de los pacientes con cáncer (121). La duración del tratamiento anticoagulante fue de 3 meses en los estudios CANTHANOX y LITE (116, 118) y de 6 meses en las investigaciones CLOT, ONCENOX y CATCH (115, 117, 119). En consecuencia, para obtener estos beneficios terapéuticos se recomienda administrar la HBPM durante 3 meses como mínimo (95) y hasta 6 meses, especialmente si hubo EP (56, 69, 93, 94). Un estudio de asignación aleatoria y controlado demostró que una HBPM (dalteparina) fue más eficaz que los AVK para el tratamiento prolongado de la TEV, ya que su uso se asoció con una disminución de 52% de riesgo de recurrencia de un episodio sintomático sin incrementar el riesgo de sangrado (115). Una revisión sistemática, actualizada de manera continua, que analizó 16 estudios de asignación aleatoria que enrolaron 5167 enfermos, comparó la seguridad y eficacia de las HBPM, AVK y ACOAD para el tratamiento prolongado de los enfermos con cáncer y TEV (122). Los resultados manifestaron que las HBPM comparadas con los AVK probablemente producen una importante reducción de la tasa de TEV. Los ACOAD cotejados con las HBPM, basándose en pruebas de baja certeza, producirían una reducción más significativa de la recurrencia de TEV en un seguimiento a 12 meses pero con un incremento del riesgo de sangrado mayor (122). Parece probable que estos efectos beneficiosos de las HBPM sean más significativos en los enfermos que tienen un cáncer con metástasis, los tratados con quimioterapia agresiva, en las formas extensas de TEV, en la disfunción hepática, los que tienen mal estado nutricional y/o que prefieren evitar los controles de laboratorio (93). En estos tratamientos prolongados está indicado reducir la dosis de HBPM después del primer mes y completarlos utilizando un 75-80% de la dosis inicial (94, 115). Por los resultados de los estudios clínicos presentados anteriormente se recomienda prescribir las HBPM para el tratamiento de la etapa aguda (primeros 5-10 días) de la TVP y EP del paciente con cáncer así como también para la profilaxis secundaria prolongada (3-6 meses), porque tiene una mayor eficacia que los AVK (17, 56, 69, 93-96). Pero estos anticoagulantes orales pueden ser una alternativa aceptable para la profilaxis secundaria prolongada si la HBPM no está disponible.

Habida cuenta de que el cáncer y el tratamiento antineoplásico son fuertes factores del riesgo de TEV, en algunos pacientes seleccionados con cáncer en actividad, por ejemplo aquellos con enfermedad localmente avanzada o metastásica, o los que reciben quimioterapia, se debe evaluar en forma individual la necesidad de un tratamiento anticoagulante extendido, de > 6 meses de duración y sin una fecha prevista de suspensión (56, 69, 93-95). La seguridad y eficacia de esta estrategia terapéutica fueron evaluadas prospectivamente con resultados positivos en los estudios DALTECAN y TiCAT (123, 124). Los riesgos y los beneficios de mantener la HBPM después de 6 meses de tratamiento o reemplazarla por anticoagulantes orales dependerán del juicio clínico, porque no hay

Tabla 7.7. Opciones de monoterapia para el tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

Droga	Dosis y vía de administración
A. Tratamiento inicial (etapa aguda y profilaxis secundaria prolongada): la monoterapia con HBPM es el tratamiento de elección durante los primeros 3-6 meses	
HBPM	1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg por vía subcutánea, una vez por día. Si la depuración de creatinina es < 30 ml/minuto reducir a 1 mg/kg una vez por día y considerar la HNF como alternativa terapéutica
Enoxaparina	
Dalteparina	200 U/kg/día durante el primer mes, luego 150 U/kg/día
Tinzaparina	175 U/kg por vía subcutánea, una vez por día
HNF	Bolo intravenoso de 80 UI/kg de peso corporal seguido de una infusión continua de 18 UI/kg/hora Control de aPTT a las 6 horas, el basal debe prolongarse 1,5-2,3
Fondaparinux	5 mg una vez por día (peso corporal < 50 kg) por vía subcutánea; 7,5 mg una vez por día (peso corporal 50 kg-100 kg) por vía subcutánea; 10 mg una vez por día (peso corporal > 100 kg) por vía subcutánea
B. Tratamiento crónico o extendido (> 3-6 meses y sin fecha programada de suspensión)	
Dalteparina	200 U/kg/día durante el primer mes, luego 150 U/kg/día durante 5 meses más
Antagonistas de la vitamina K	Dosis ajustada para mantener RIN 2-3
C. Pacientes que no aceptan o tienen motivos valederos para no utilizar HBPM durante un tiempo prolongado:	
Apixaban	10 mg dos veces por día por vía oral durante 7 días, luego 5 mg dos veces por día por vía oral
Rivaroxabán	15 mg dos veces por día por vía oral durante 21 días, luego 20 mg una vez por día por vía oral

TEV: tromboembolia venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; sc: subcutánea; HNF: heparina no fraccionada; AVK: antagonistas de la vitamina K.

La tinzaparina y el fondaparinux han sido explícitamente aprobados internacionalmente para el tratamiento del episodio agudo de la embolia pulmonar. La enoxaparina está aprobada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, con o sin embolia pulmonar. La dalteparina está aprobada para el tratamiento agudo y prolongado de la TEV.

estudios relacionados con este punto (69). Se deben considerar permanentemente las frecuentes asociaciones comórbidas del cáncer (p. ej., trombocitopenia, fallo renal), las interacciones farmacológicas (p. ej., fluorouracilo), el deterioro del estado de nutrición, las náuseas y los vómitos y la insuficiencia hepática, porque pueden producir amplias fluctuaciones de la RIN en los pacientes con cáncer tratados con AVK y quimioterapia (94). También se debe tener en cuenta que es más fácil revertir la anticoagulación con HBPM en comparación con los AVK en este grupo de enfermos, en los que es probable la necesidad de realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos o ambos. No obstante, los AVK también son fármacos aceptables para el tratamiento extendido de la TEV en el paciente con cáncer, cuando no pueden usarse las HBPM.

La información disponible demuestra que, a pesar de los beneficios del tratamiento prolongado y extendido con HBPM de la TEV asociada al cáncer, la adherencia al tratamiento es de aproximadamente 50% (125-127). El costo de las HBPM, las preferencias del médico tratante y las molestias derivadas de la inyección subcutánea diaria son los argumentos esgrimidos para justificar este incumplimiento con las recomendaciones para la práctica clínica. En los últimos años, los ACOAD se han convertido en una alternativa farmacológica adecuada frente a HNF, HBPM, fondaparinux y AVK para el tratamiento de la TEV en los enfermos sin cáncer (128-134). Los resultados de 2 metanálisis de subgrupos de pacientes con antecedentes de cáncer o cáncer en actividad (aproximadamente 5% de la población total estudiada) incluidos en 6 estudios de fase III que evaluaron los ACOAD para el tratamiento a largo plazo de la TEV sugieren que estos medicamentos pueden tener una eficacia y seguridad similares en los pacientes que tienen TEV con cáncer o sin él. (135, 136). Un estudio de asignación aleatoria, de no inferioridad, comparó la seguridad y eficacia de una estrategia terapéutica combinada con el ACOAD, edoxabán (una HBPM durante por lo menos 5 días seguida de edoxabán 60 mg, vía oral, una dosis diaria)

con la monoterapia con dalteparina (200 UI/kg, vía subcutánea, una vez por día, durante 1 mes, seguida luego por 150 UI/kg, vía subcutánea, una vez por día) administrados durante por lo menos 6 meses y hasta 12 meses en 1050 enfermos con cáncer y TEV. El edoxabán fue no inferior a la dalteparina con respecto a un punto final compuesto por TEV recurrente o sangrado mayor. La tasa de TEV recurrente fue más baja con edoxabán que con dalteparina (9,7% y 11,3%, respectivamente), pero la de sangrado mayor fue más alta (6,9% y 4%, respectivamente) debida predominantemente a sangrado digestivo en pacientes con cáncer gastrointestinal (137). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad a 12 meses entre ambos grupos (36,6% y 39,5%, respectivamente) (137). El estudio británico de asignación aleatoria SELECT-D –que tuvo como objetivo demostrar si el rivaroxabán, comparado con la dalteparina, puede ser una alternativa terapéutica para los pacientes con TEV, sintomática o incidental, y cáncer– reveló similares resultados en cuanto a eficacia, riesgo de sangrado no mayor clínicamente relevante y mortalidad global en 6 meses (138). Estos hallazgos, sumados a la incertidumbre sobre potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, hacen que hoy los ACOAD sean habitualmente recomendados como alternativa terapéutica solo para aquellos pacientes que rechazan o tienen motivos valederos para evitar las HBPM (139). No obstante, recientemente, algunas guías para la práctica clínica han incorporado algunos ACOAD, como monoterapia o en opciones terapéuticas combinadas para la prevención y el tratamiento farmacológico de la TEV en los pacientes con cáncer (105). Las investigaciones actualmente en curso seguramente demostrarán si los ACOAD tienen la potencialidad para ser utilizados en el tratamiento rutinario de la TEV asociada al cáncer (140-144).

Las indicaciones absolutas para colocar un filtro en la vena cava inferior, removible o definitivo, en los pacientes con cáncer y TEV son las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante y la recurrencia tromboembólica a pesar de una anticoagulación adecuada (56, 69, 93, 95, 145, 146). Sin embargo, los resultados de esta estrategia terapéutica son heterogéneos y controvertidos porque debe tenerse en cuenta el riesgo de la trombosis y oclusión del filtro que puede ocasionar la propagación distal de la trombosis y el desarrollo de un síndrome posflebítico (147). También se sugiere analizar su colocación como complemento del tratamiento farmacológico en pacientes que tienen una extensión de un trombo preexistente o la recurrencia tromboembólica a pesar de una dosis óptima de HBPM (56, 69, 93, 95, 145, 146). Pero un estudio de asignación aleatoria no encontró ventajas clínicas en agregar sistemáticamente un filtro en la vena inferior al tratamiento con fondaparinux en los pacientes con cáncer y TEV (148) y la revisión sistemática y metanálisis (7 estudios, 35.333 pacientes) puso de manifiesto que los filtros en la vena cava inferior, solos o combinados con la anticoagulación, no son beneficiosos para prevenir la recurrencia de la TEV en los pacientes con cáncer (149). Otras indicaciones relativas, como la EP masiva, reserva cardiopulmonar limitada, trombo flotante en la vena cava inferior y pobre adherencia al tratamiento anticoagulante, figuran actualmente entre las más comunes para colocar un filtro en los enfermos neoplásicos (150, 151). Una revisión sistemática (14 estudios, 2154 pacientes) demostró que las pruebas que sustentan las ventajas de la inserción de un filtro en la vena cava inferior en la tromboembolia venosa asociada al cáncer están limitadas solamente a estudios observacionales en los que predominaron los filtros permanentes en pacientes con neoplasias avanzadas y no expusieron beneficios en la supervivencia (152).

Las pruebas de los beneficios del tratamiento con trombolíticos, vía sistémica o fármaco- mecánica a través de catéteres, en los pacientes con cáncer que tienen una EP con inestabilidad hemodinámica, o una TVP en la vena cava superior, vena cava inferior o vena iliofemoral no son concluyentes. Pero se sugiere considerar este tratamiento en casos individuales teniendo en cuenta un riesgo aumentado de sangrado y las contraindicaciones habituales, particularmente los tumores primarios y las metástasis en el sistema nervioso central (56, 95). La embolectomía quirúrgica es un procedimiento que debe ser tenido en cuenta pero considerando la alta morbilidad asociada con el puente cardiopulmonar y la anticoagulación agresiva.

7.4.2.1. Recomendaciones para el tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- El tratamiento con anticoagulantes por vía parenteral, preferentemente HBPM, para la etapa aguda (primeros 5-10 días) y la profilaxis secundaria prolongada (3-6 meses) de la TEV en los pacientes con cáncer, sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, independientemente del tratamiento antineoplásico recibido (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Las HBPM para la etapa extendida ($\geq 3-6$ y sin una fecha prevista de suspensión) del tratamiento de la TEV en algunos pacientes seleccionados con cáncer en actividad, por ejemplo aquellos con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que no tienen contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- La prescripción de AVK para el tratamiento prolongado y extendido de la TEV en los pacientes con cáncer, cuando no pueden usarse las HBPM (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).
- La prescripción de los ACOAD (apixabán, rivaroxabán, edoxabán) como monoterapia o en estrategias terapéuticas combinadas, para el tratamiento de la TEV en los pacientes con cáncer que rechazan o tienen

motivos valederos para evitar las HBPM, cuando no tienen neoplasias gastrointestinales y tienen bajo riesgo de sangrado (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).

- La colocación de un filtro en la vena cava inferior para los pacientes con cáncer y TEV que tienen contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante, una recurrencia tromboembólica o la extensión de un trombo preexistente a pesar de una dosis óptima de HBPM, y como complemento del tratamiento farmacológico (*Clase IIb, Nivel de evidencia C*).
- El uso de trombolíticos en algunos pacientes con cáncer cuidadosamente seleccionados que tienen una EP con inestabilidad hemodinámica, o una TVP en la vena cava superior, vena cava inferior o vena iliofemoral teniendo en cuenta el riesgo aumentado de sangrado relacionado con estos fármacos y las contraindicaciones habituales (*Clase IIb, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo FG, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133:S381-453.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-15.
3. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res 2006;118:555-68.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632-4.
6. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. Lancet 1998;351:1077-80.
7. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance. Eur J Haematol 1995;54:186-94.
8. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 2003;107:I-17-I-21.
9. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.
10. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
11. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992;326:1240-5.
12. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. J Clin Oncol 2003;21:3665-75.
13. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J Clin Oncol 2005;23:4063-9.
14. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Somma FC, Paoletti F, Ageno W, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol 2005;23:4057-62.
15. Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter related thrombosis in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2006;24:1404-8.
16. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning A, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol 2006;17:289-96.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer associated thromboembolic disease. Version 1. 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accedido 30 de septiembre de 2018.
18. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, Camp-Sorrell D, Cope DG, El-Rayes BF, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013;31:1357-70.
19. Zwicker JJ, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014;12:796-800.
20. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v152-68.
21. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:838-69.
22. Constans J, Salmi RL, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. Thromb Hemost 2008;99:202-7.
23. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. Arch Intern Med 2002;162:401-4.
24. Di Nisio M, van Sluis GL, Bossuyt PM, Buller HR, Porreca E, Rutjes AW. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. J Thromb Haemost 2010;8:684-92.
25. Kroenke TJ, Taupitz M, Arnold R, Fritsche L, Hamm B. Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance venography in suspected thrombo-occlusive disease of the central chest veins. Chest 2001;120:1570-6.
26. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body of children: results of the PARKAA study. Thromb Haemost 2002;87:593-8.
27. Bernardi E, Pesavento R, Prandoni P. Upper extremity deep vein thrombosis. Semin Thromb Hemost 2006;32:729-36.
28. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. Ann Intern Med 1990;112:423-8.
29. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Steffan A, Pacenzia R, Mala-fronte M, et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for

the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol* 2009;20:1936-42.

30. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373:567-74.

31. Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmüller-Cordier A, Jacquin JP, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica* 2003;88:67-73.

32. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002;32:84-8.

33. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373:567-74.

34. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L, Chelli M, Romdhane NB, Kriaa A, et al. Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2004;92:654-61.

35. Niers TM, Di Nisio M, Klerk CP, Baarslag HJ, Büller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost* 2007;5:1878-82.

36. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res* 2003;109:101-8.

37. Kahale LA, Tsolakian IG, Hakoum MB, Matar CF, Barba M, Yosico VED, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No CD006468.

38. López-Briz E, Ruiz García V, Cabello JB, Bort-Martí S, Carbonell Sanchis R, Burls A. Heparin versus 0.9% sodium chloride intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008462.

39. López-Briz E, Ruiz García V, Cabello JB, Bort-Martí S, Carbonell Sanchis R, Burls A. Heparin versus 0.9% sodium chloride locking for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Jul 30;7:CD008462.

40. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, Goudie D, Morrow B, Cruickshank M, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999;82:1008-10.

41. Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, van den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:271-5.

42. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007;5:1650-3.

43. Sabeti S, Schillinger M, Miekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Minar E. Treatment of subclavian-axillary thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis. *Thromb Res* 2002;108:279-85.

44. Spence LD, Girona MG, Malde HM, Mickolick CT, Geisinger MA, Dolmatch BL. Acute upper extremity deep vein thrombosis: safety and effectiveness of superior vena cava filters. *Radiology* 1999;210:53-8.

45. Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, Gaba RC, Carrillo TC. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:779-87.

46. Timoney JP, Malkin MG, Leone DM, Groeger JS, Heaney ML, Keefe DL, et al. Safe and cost effective use of alteplase for the clearance of occluded central venous devices. *J Clin Oncol* 2002;20:1918-22.

47. Haire WD, Deitcher SR, Mullane KM, Jaff MR, Firszt CM, Schulz GA, et al. Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices. A double-blind, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 2004;92:575-82.

48. Moll S, Kenyon P, Bertoli L, De Maio J, Homesley H, Deitcher SR. Phase II trial of alfineprase, a novel-acting fibrin degradation agent, for occluded venous devices. *J Clin Oncol* 2006;24:3056-60.

49. Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, Rodger M, Tagalakakis V, Louzada M, et al. A prospective study of Rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (Catheter 2). *Thromb Res* 2018;162:88-92.

50. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.

51. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011;9:179.

52. McCaskill-Stevens W, Wilson J, Bryant J, Mamounas E, Garvey L, James J, et al. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1762-9.

53. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.

54. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.

55. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003407.

56. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, Eby C, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, NCCN guidelines version. *J Natl Compr Cancer Netw* 2015;13:1079-95.

57. Mandalà M, Prins M, Labianca C, Labianca R, Tondini C, Russo L, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21:871-6.

58. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.

59. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.

60. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo controlled, double blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.

61. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010;8:1959-65.
62. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, et al; TOPIC Investigators. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:159-65.
63. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15:CD006466.
64. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.
65. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Dec 1;12:CD008500.
66. Levine MN, Gu C, Lieberman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012;10:807-14.
67. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366: 601-9.
68. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2028-34.
69. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-6.
70. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002;100:2272-3.
71. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma. A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
72. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614-5.
73. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296:2558-60.
74. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:227-85.
75. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
76. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghaififar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004;126:715-21.
77. Minnema MC, Breitkreutz I, Auwerda JJ, van der Holt B, Cremer FW, van Marion AM, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia* 2004;18:2044-6.
78. Larocca A, Cavallo F, Brinthen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
79. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *82015;100:1254-66.*
80. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91.
81. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119:60-8.
82. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.
83. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: Insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003;8:381-8.
84. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, et al; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007;119:145-55.
85. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
86. Schellong SM, Haas S, Greinacher A, et al. An open-label comparison of the efficacy and safety of certoparin versus unfractionated heparin for the prevention of thromboembolic complications in acutely ill medical patients: CERTAIN. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2953-61.
87. Riess H, Haas S, Tebbe U, Gerlach HE, Abletshauser C, Sieder C, et al. A randomized, double-blind study of certoparin vs. unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in acutely ill, non-surgical patients: CERTIFY Study. *J Thromb Haemost* 2010;8:1209-15.
88. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
89. Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther* 2007; 29:2395-405.
90. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003747.
91. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
92. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6:405-14.

93. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Kelly RA. Antithrombotic therapy for VTE disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52.
94. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
95. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e452-66.
96. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2015;170:640-8.
97. Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, Patton JA. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1746-49.
98. Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:1365-8.
99. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al; CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65.
100. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000;93:359-64.
101. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-78.
102. Guo Q, Huang B, Zhao J, Ma Y, Yuan D, Yang Y, Du X. Perioperative pharmacological thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:1087-93.
103. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AY, Wu C. Role of extended thromboprophylaxis after abdominal and pelvic surgery in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1422-30.
104. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tzolakian IG, Etzeandia-Ikobaltzeta I, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 11;7:CD009447.
105. NCCN Guidelines Insights. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease (VTE) Version 2018. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1289-303.
106. Khorana AA, Vadhan-Raj S, Kuderer NM, Wun T, Liebman H, Soff G, et al. Rivaroxaban for preventing venous thromboembolism in high-risk ambulatory patients with cancer: rationale and design of the CASSINI trial. *Thromb Haemost* 2017;117:2135-45.
107. Kimpton M, Wells PS, Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: Rationale and design of the AVERT trial. *Thromb Res* 2018;164:S124-S129.
108. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
109. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):e351S-e418S.
110. Ouellette DW, Patocka C. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2012;30:329-75.
111. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
112. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 2018;163:201-6.
113. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005;90:214-9.
114. Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Aplicabilidad clínica de la determinación del dímero-D en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2011;137:453-8.
115. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
116. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcier B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.
117. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-96.
118. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Self managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007;120:72-82.
119. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-86.
120. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cancer* 2008;113:1685-94.
121. Hakoum MB, Kahale LA, Tzolakian IG, Matar CF, Yosucio VED, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD006649.
122. Kahale LA, Hakoum MB, Tzolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 19;6:CD006650.
123. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Fritz AM. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028-35.
124. Jara-Palomares L, Solier-López A, Elías-Hernández T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquívias I, Marín-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-6.

125. Mahé I, Sterpu R, Bertoletti L, López-Jiménez L, Mellado Joan M, Trujillo-Santos J, et al. Long-Term Anticoagulant Therapy of Patients with Venous Thromboembolism. What Are the Practices? *PLoS One* 2015;10:e0128741.
126. Matzdorff A, Ledig B, Stuecker M, Riess H. Practice Patterns for Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism in German Cancer Patients. *Oncol Res Treat* 2016;39:194-201.
127. Khorana AA, Yannicelli D, McCrae KR. Evaluation of US prescription patterns: Are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51-3.
128. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
129. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
130. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
131. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
132. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, Brenner B. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11:21.
133. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
134. Büller HR, Décousus H, Grosso MA. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
135. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1116-20.
136. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2015;147:475-83.
137. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24.
138. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
139. NCCN Guidelines for Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease (VTE) V.2.2018 – Follow up 06/18/18.
140. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer (CARAVAGGIO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03045406>.
141. Direct Oral anticoagulants (DOACs) versus LMWH ± warfarin for VTE in cancer (CANVAS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02744092>.
142. Cancer Associated thrombosis, a pilot treatment study using rivaroxaban (CASTADIVA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02746185>.
143. McBane II R, Loprinzi CL, Ashrani A, Pérez-Botero J, León Ferré RA, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE trial. *Thromb Haemost* 2017;117:1952-61.
144. Rivaroxaban in the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a randomized phase III study (CONKO-011). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583191>.
145. Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, Sing RF, Proctor MC, Becker D, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:449-59.
146. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.
147. Coombs C, Kuk D, Devlin S, Siegelbaum RH, Durack JC, Parameswaran R, et al. Outcomes after inferior vena cava filter placement in cancer patients diagnosed with pulmonary embolism: risk for recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:489-93.
148. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, Nier-Shoulson et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012;20:2865-72.
149. Rojas-Hernández CM, Zapata-Copete JA, García-Perdomo HA. Role of vena cava filters for the management of cancer-related venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;130:44-50.
150. Kinney TB. Update on inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:425-40.
151. Ryu RK, Lewandowski RJ. Optimizing the use of inferior vena cava filters in oncology patients: are all filters created equally? *Semin Thromb Hemost* 2014;40:401-6.
152. Raman R, Leming PD, Bhandari M, Long D, Streiff MB. Inferior vena cava filters in the management of cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review. *Oncol Rev* 2010;4:147-57.

8. TROMBOSIS ARTERIAL

Los eventos tromboembólicos junto con las infecciones constituyen la causa de mayor mortalidad en los pacientes con cáncer y reducen significativamente la sobrevida (1,2). Los eventos arteriales son menos frecuentes que los venosos. Mientras que la trombosis venosa tradicionalmente se ha asociado con la hipercoagulabilidad y la ectasia

vascular; la trombosis arterial está relacionada con la elevada reactividad plaquetaria y el daño de la pared vascular. Si bien los factores considerados de riesgo para trombosis venosa incluían cáncer, cirugía, embarazo y estrógenos, y para trombosis arterial comprendían hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, síndrome metabólico e hiperlipidemia, los criterios actuales reconocen condiciones comunes para ambos eventos (3). La comunicación de accidentes cerebrovasculares o de infarto de miocardio por fuera de los episodios embólicos constituye uno de los principales sesgos de las publicaciones, lo cual genera un subregistro de la trombosis arterial.

8.1. Incidencia

El cáncer está asociado con un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, que incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, angina de pecho e infarto miocárdico. Un estudio sobre 4500 pacientes halló un incremento del 2,7% en el riesgo de desarrollar trombosis arterial y de 47 veces en mortalidad respecto de la población general (2). Diversos factores se han asociado con los eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer, como la edad, el tipo de tumor (más frecuente en cáncer de páncreas, ovario, pulmón), la magnitud de la enfermedad, la hospitalización, los catéteres centrales y la predisposición hereditaria. Sumado a lo antes mencionado, el tratamiento activo con distintos agentes agrega un riesgo adicional. Varios estudios clínicos controlados han demostrado el incremento en el número de eventos tromboembólicos en mujeres con cáncer de mama y tratamiento quimioterápico y hormonal (4, 5). En un estudio de cohortes se observó que el cáncer *per se* incrementa 4,1 veces el riesgo de trombosis y la adición de quimioterapia lo aumenta 6,5 veces (1). Entre los agentes quimioterápicos con mayor riesgo de eventos tromboembólicos se destaca el cisplatino evaluado durante el tratamiento de diversos tumores (pulmón, uroteliales, germinales, esofagogástrico, páncreas y otros), con una incidencia del 7,8-18,1% (6 - 7) (Tabla 8.1). La experiencia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center demostró que, sobre 932 pacientes tratados con cisplatino, hubo 169 eventos tromboembólicos, de los cuales el 49% fueron trombosis venosa profunda, el 25% embolia pulmonar, el 13,6% trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, el 8,3% eventos arteriales y el 3% venoso-arterial. Los factores de riesgo identificados en esta población fueron la edad y la presencia de un catéter central (8). En relación con los agentes que inhiben el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), la evidencia clínica demuestra un aumento de los eventos tromboembólicos arteriales. En un análisis de 1745 pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia o quimioterapia sola, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 3,8% de los pacientes tratados con bevacizumab versus el 1,75% en los no expuestos. Los estudios con sorafenib mostraron resultados similares. Las manifestaciones más comunes fueron isquemia cardíaca y cerebral, en tanto que las trombosis de la aorta o los vasos periféricos fueron infrecuentes. En el subgrupo de pacientes añosos o con antecedentes de eventos tromboembólicos arteriales previos, la incidencia fue del 17,9%. El riesgo de accidente cerebrovascular se duplica luego de radioterapia cervical, craneal o mediastinal debido al daño intimal (9). Además se genera necrosis de la capa media y fibrosis de la adventicia con aumento de la rigidez arterial y un proceso de aterosclerosis acelerada, cuyas consecuencias tienden a aparecer 10 años después del tratamiento. Sus efectos pueden comprometer vasos pequeños, pero también la aorta, la carótida, la subclavia, la región iliofemoral y las arterias periféricas provocando isquemia en dichos territorios (10-11). En los pacientes que desarrollan eventos tromboembólicos arteriales se debería discontinuar la terapia, mientras que actualmente se desconoce el papel de la aspirina en la reducción de riesgo (12, 13).

Tabla 8.1. Drogas y tromboembolia arterial

Drogas	Incidencia
Cisplatino	7,8-18,2%
Sorafenib	17,90%
Bevacizumab	3,80%
Gemcitabina	1,50%
Pazopanib	1,00%
Talidomida	1,00%
Lenalidomida	1,00%
Tamoxifeno	1,00%
Dietilestilbestrol	1,00%
Estramustina	1,00%

8.2. Fisiopatología

La relación entre cáncer y trombosis se ha establecido hace más de 150 años y, dado que la mayoría de las muertes generadas se deben a eventos trombóticos, el cáncer se considera una enfermedad protrombótica (14). La fisiopatología de la trombosis todavía remite a la teoría de Virchow, constituida por tres factores: el contenido sanguíneo, la pared vascular y el flujo, interpretado actualmente como las plaquetas, los glóbulos rojos y blancos y los factores de la coagulación, el endotelio, la turbulencia sanguínea y la venostasis. La hiperactividad plaquetaria podría estar relacionada con la liberación por parte de las células tumorales de ADP y tromboxano A2 y la formación de micropartículas, ejerciendo un efecto protrombótico. El mecanismo exacto de la trombosis arterial todavía se desconoce, aunque se objetivan niveles elevados de moléculas de coagulación, la utilización de factores de crecimiento, así como enfermedades concurrentes y agentes quimioterápicos que podrían precipitar la trombosis (15). Entre los factores fisiopatogénicos de los fenómenos tromboembólicos por cisplatino se encuentran el aumento del factor de Von Willebrand, la hipomagnesemia y el daño endotelial a través del incremento de la formación de micropartículas procoagulantes endoteliales (7,8,19). Otro potencial mecanismo sería el de daño endotelial y el desarrollo de mecanismos relacionados con la aterosclerosis (16, 17). El 5-fluorouracilo puede inducir daño cardíaco por activación de la coagulación y trombosis coronaria (18). El uso de gemcitabina puede estar asociado con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo TVP, eventos agudos arteriales, isquemia digital y microangiopatía trombótica (19). La estramustina puede ocasionar complicaciones tromboembólicas, con TEP o isquemia cerebral o cardíaca (18). El tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, ejerce un beneficio en el sistema vascular, disminuyendo el riesgo de infarto miocárdico, hospitalización y muerte por enfermedad cardíaca, probablemente por disminuir los niveles de colesterol, apoproteína A1 y lipoproteína (20). Sin embargo, el tamoxifeno aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos alrededor de 7 veces respecto de la población general, probablemente por disminuir las concentraciones de antitrombina y proteína S (21). Los inhibidores de la aromatasa pueden incrementar las concentraciones de lípidos y apolipoproteínas y llevar a aterosclerosis y eventos cardíacos. Los análogos de la hormona luteinizante y el dietilestilbestrol también generan riesgo de enfermedad coronaria y eventos tromboembólicos. En los pacientes tratados con anti-VEGF, el probable mecanismo de eventos tromboembólicos arteriales sería mediado por apoptosis de las células endoteliales, alteraciones en la homeostasis de las plaquetas y las células endoteliales, agregación plaquetaria y mayor exposición de la matriz extracelular a los hematíes.

8.3. Diagnóstico

Dada la ausencia de signos o síntomas tempranos de eventos tromboembólicos arteriales, es esencial la evaluación cardiooncológica de todos los pacientes para optimizar la estrategia terapéutica en términos de costo-beneficio antes de iniciar tratamientos. En pacientes irradiados en cabeza, cuello o mediastino se sugiere una ecografía Doppler de vasos de cuello cada 5 años para detectar lesiones.

8.4. Prevención

Considerando la alta incidencia de eventos tromboembólicos y el impacto en morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios, es imprescindible la elaboración de guías para tromboprofilaxis, tal como ya se han establecido para pacientes oncológicos hospitalizados, que requieren cirugías mayores o posoperatorios. En el grupo de pacientes ambulatorios, la indicación de anticoagulación profiláctica está recomendada solo para aquellos con mieloma múltiple que reciben talidomida lenalidomida (22 23 24). Los datos en prevención primaria de trombosis en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia y hormonoterapia presentan resultados controvertidos y aún no se ha establecido un estándar (25, 26).

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
3. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. *Crit Care Med* 2010;38 (2 Suppl):S3-9.
4. Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hrynuk W, De Pauw S. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
5. Rivkin SE, Green S, Metch B, Cruz AB, Abeloff MD, Jewell WR, et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive breast cancer patients: A SWOG study. *J Clin Oncol* 1994;12:2078-85.
6. Azak A, Oksüzoglu B, Deren T, Jewen MS. Cerebrovascular accident during cisplatin-based combination chemotherapy of testicular germ cell tumor: An unusual case report. *Anticancer Drugs* 2008;19:97-8.
7. Grenader T, Shavit L, Ospovat I. Aortic occlusion in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Mt Sinai J Med* 2006;73:810-2.
8. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs* 2008;19:927-9.
9. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786-93.

10. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466-77.
11. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:928-37.
12. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol* 1974;25:94-104.
13. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:563-8.
14. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol* 2005;44:13-22.
15. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232.
16. Roncalli J, Delord JP, Galinier M. Bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a left intracardiac thrombotic event. *Ann Oncol* 2006;17:1177-8.
17. Lip G, Chin S, Blann A, Ruby J, Kate N. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncology* 2002;3:27-34.
18. Blann A, Lip G. Virchow triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001;10:321-7.
19. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, Kyrle PA, Weltermann A. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost* 2007;5:2445-52.
20. Naschitz J, Yeshurun D, Abrahamson J. Arterial occlusive disease in occult cancer. *Am Heart J* 1992;124:738-45.
21. Ross J, Stagliano N, Donovan M. Atherosclerosis; a cancer of the blood vessels? *Am J Clin Pathol* 2001;116:97-107.
22. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.
23. Dasanu CA. Gemcitabine: vascular toxicity and pro-thrombotic potential. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:703-16.
24. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vas-cular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-47.
25. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous throm-boembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:608-12.
26. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005 23:4063-9.
27. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
28. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, et al; WARP Collaborative Group, UK. Warfarin thrombopro-phylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): An open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373:567-74.
29. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Opitz B, Scholten T, et al. Rationale and design of PROS-PECT-CONKO 004: A prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8:361-6.
30. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.

9. ARRITMIAS Y QT PROLONGADO

Las arritmias observadas en el contexto de un tratamiento quimioterápico son entidades poco reconocidas y estudiadas. No es común hallar en la literatura datos específicos de incidencia y prevalencia. Todo esto se traduce en la falta de ensayos correctamente diseñados para reconocer tal efecto adverso, y solo es posible conocer la prevalencia a través de informes de casos de un grupo de drogas, o, en el mejor de los casos, de una única droga.

En muchos trabajos realizados para evaluar los efectos adversos no ha habido una evaluación cardiológica previa, por lo que resulta muy difícil conocer la real incidencia de este efecto adverso, y asimismo saber si realmente es un efecto secundario de la droga utilizada, o simplemente un gatillo sobre un sustrato ya establecido. A modo de ejemplo, Hersh demostró con el uso de Holter una elevada incidencia de arritmias (64%) bajo tratamiento con drogas oncológicas; sin embargo, este porcentaje fue similar a aquel previo al tratamiento (1), pudiendo haberse adjudicado erróneamente como efecto adverso si no se hubiesen conocido los resultados del Holter previo. Asimismo, es frecuente que para una misma neoplasia se utilicen varios fármacos simultáneamente, dificultando aún más la identificación de cuál arritmia es provocada por cada fármaco. Esto, en conjunto, agrega mayor complejidad al correcto diagnóstico.

Las arritmias en el contexto de un tratamiento con drogas antineoplásicas ocurren frecuentemente por una serie de fenómenos, a saber:

1. Los pacientes más añosos son una población de mayor incidencia de cáncer, así como de arritmias, por ejemplo la fibrilación auricular (FA), lo que implica la existencia de arritmias previas con mayor frecuencia.
2. Los esquemas terapéuticos antineoplásicos involucran múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción, por lo que resulta dificultoso identificar el efecto arritmogénico de un determinado fármaco.
3. Las alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, hidrogeniones), la anemia, el estado nutricional, los antecedentes cardiovasculares, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones previas del intervalo QT generan eventos arritmicos por sí mismos.
4. Muchos medicamentos coadyuvantes (metoclopramida, inhibidores de 5-HT₃, inhibidores de H₂, quinolonas, antifúngicos) son potencialmente arritmogénicos.

De esta manera, tomadas en cuenta dichas eventualidades, se podrá inferir que una arritmia puede ser ocasionada por una droga oncológica determinada.

Los mecanismos que intervienen en la génesis de los eventos arrítmicos son producto de la apoptosis de miocitos, de las alteraciones en las corrientes de canales de potasio y calcio, de las modificaciones estructurales de los canales de potasio (dependientes de genes HERG), de la generación de radicales libres y de mecanismos inflamatorios, entre otros. Entre los mecanismos responsables cabe mencionar que muchos de los eventos arrítmicos ocurren secundariamente a complicaciones tromboembólicas, isquemia miocárdica o miocardiopatía de las drogas oncológicas.

Se han informado todos los tipos de arritmias conocidos asociados a antineoplásicos. Con respecto a su manejo, en términos generales el tratamiento no difiere del habitualmente utilizado fuera del contexto oncológico, permitiendo de esta manera continuar con la quimioterapia. En la actualidad no existen ensayos que hayan estudiado el uso profiláctico de antiarrítmicos en este grupo de pacientes, ni existen predictores de riesgo de complicaciones arrítmicas diferentes de los conocidos (antecedentes cardiovasculares). Una droga profiláctica que sí ha sido evaluada es el desrazoxane, un quelante del hierro que previene los efectos tóxicos de las antraciclinas. No obstante, su uso no tiene recomendaciones precisas y se utiliza solo en casos claramente reconocidos de cardiotoxicidad considerando que podría disminuir el poder antineoplásico de las antraciclinas (2). Las únicas medidas para disminuir los efectos arritmogénicos, son la utilización de infusiones continuas en lugar de bolos endovenosos, utilizar fármacos con formulaciones de liberación prolongada y evitar –de ser posible– dosis acumulativas elevadas.

La aparición de bloqueo auriculoventricular (AV), que puede ser observado durante la infusión de quimioterapia, debe ser detectada y evaluada. La esclerosis del sistema de conducción debido a la edad y el antecedente de haber recibido radioterapia pueden favorecer su aparición. El paclitaxel y la talidomida son los agentes que con mayor frecuencia se asocian a la presencia de bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular. El trióxido de arsénico también puede provocar distintos grados de bloqueo AV. El ECG y el Holter son útiles para determinar el tipo de bradicardia. La mayoría de las veces, la monitorización es suficiente, ya que revierte espontáneamente. La premedicación utilizada antes de la infusión de paclitaxel también es útil. La bradicardia sinusal no requiere la suspensión de la infusión, ya que generalmente es asintomática pero, si progresa hacia el bloqueo auriculoventricular y/o la aparición de síntomas, se debe suspender. En los pacientes tratados con talidomida por mieloma múltiple, la aparición de bradicardia sintomática requiere de la suspensión de la droga. Si se desarrolla un bloqueo auriculoventricular completo, la colocación de un marcapaso definitivo permite mantener el tratamiento cuando no hay otras alternativas terapéuticas disponibles (2,3). En los pacientes que van a recibir dichas medicaciones debe descartarse la presencia de hipotiroidismo y evitar el uso de betabloqueantes, bloqueantes cálcicos y digoxina.

La FA es frecuente de observar, pero resulta difícil de precisar su incidencia dado que es una arritmia de alta prevalencia *per se*, sumada a las comorbilidades y a la falta de información sobre la presencia previa de esta arritmia. Es frecuente con drogas como algunos inhibidores de la tirosina kinasa (ITK), como el ibrutinib y el ponatinib, y también con agentes alquilantes como el melfalán, las antraciclinas y los antimetabolitos como el clofarabine y la capecitabina. El uso intrapericárdico de cisplatino frecuentemente desencadena FA (Tabla 1).

Una cuestión de singular interés es la prolongación del QT corregido (QTc). Muchos de los fármacos utilizados alteran la fase III del potencial de acción, particularmente los que afectan los canales de potasio, produciendo modificaciones en la repolarización (véase Tabla 1). El método para evaluar tal alteración es la medición del intervalo QT de acuerdo con la fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) o la fórmula de Fridericia. En estos casos resulta indispensable conocer el QTc previo al tratamiento o reconocer su prolongación por el análisis electrocardiográfico seriado evaluando la progresión del intervalo. Se debe prestar una atención especial a los pacientes con antecedentes de prolongación de QTc o los que tienen antecedentes de muerte súbita. Como paradigma de esta complicación podemos mencionar el trióxido de arsénico (hasta el 50% de los casos); resultan indispensables las evaluaciones del QTc por el riesgo conocido de *torsades de pointes*. El manejo y la monitorización en este contexto deben ser más precisos y pueden obligar a la suspensión del tratamiento con una determinada droga (Figura 1). No obstante, la decisión de modificar la terapéutica oncológica debe ser considerada de manera multidisciplinaria, asumiéndose muchas veces riesgos necesarios en vista de que podría ser perjudicial en relación con la evolución indeseable de la patología tumoral. Es importante tener en cuenta que es mucho más frecuente el hallazgo de prolongación del intervalo QT que el desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa.

Un coadyuvante de los ciclos de quimioterapia que merece ser mencionado es el ondansetrón, que puede prolongar el QTc y resulta particularmente riesgoso en los pacientes con sustrato cardiológico previo y en asociación con fármacos que también producen prolongación del QTc. Por ello, la dosis de ondansetrón debería ajustarse al peso y evitar superar los 16 mg intravenosos por dosis (4).

Tabla 9.1. Incidencia de arritmias según la droga antineoplásica

Grupo	Droga	Arritmia	Incidencia %	Referencia	Comentario
Arsénico	Trióxido de arsénico	Prolongación QT <i>Torsades de pointes</i> BAV	38-63% 1-10% < 1%	5,6,7	TS: >10%
Antraciclinas	Doxorrubicina	Prolongación QT	18	8	Las arritmias se asocian al desarrollo de miocardiopatía
		EV	31		
		ESV	41	9	
		FA	10	10	
		TV	6	11	
		TVP, FV, BAV, TPS	Raro		
	Epirubicina	Prolongación QT	INR	12	Mejora con desrazoxano
Tamoxifeno	Tamoxifeno	Prolongación QT no significativa	RC	13	
Inhibidores de microtúbulos	Paclitaxel	Bradicardia sinusal	29	14	
		BAV 1.º grado	25	15,5	
		BAV mayor 1.º grado	Raro		
		TV/FV	0,26	16	
		FA	< 1%	52	
	Docetaxel	BAV	RC		
Inhibidores de la TK (ITK)	Imatinib	Prolongación QT	INR		
	Ibrutinib	FA	1-10%	53	MS reporte de caso
	Ponatinib	FA	1-10%	52	Prolongación QT informe de caso
	Pertuzumab	TPS/TV	< 1%	52	
	Sunitinib	Prolongación QT	9,5	17	
	Vemurafenib	Prolongación QT	5%	52,64	
	Sorafenib	Prolongación QT	9,5	17,64	
	Valdetinib	Prolongación QT	INR		
	Pazopanib	Prolongación QT	INR		
	Vandetanib	Prolongación QT	INR	54	
	Nilotinib	Prolongación QT	3	55	MS < 1%
	Dasatinib	Prolongación QT	1	56	MS RC
	Lapatinib	Prolongación QT	INR	18	
	Alectinib	BS	1-10%	57	Prolongación QT informe de caso
	Ceritinib	Prolongación del QT/ BS	1-10%	52	No TV
	Crizotinib	Prolongación del QT/BS	1-10%	58	No TV
	Necitumumab	MS	1-10%	59	Hipomagnesemia
	Cetuximab	FA	Raro	60	MS 1-10% (hipomagnesemia)
	Trastuzumab	FA, TA, EV, TV	Raro		
	Rituximab	EV, FA, TV	FA: 1-10%	19,20, 52	
	Alemtuzumab	FA	Raro		
Antiangiogénico	Combretastin A4	Prolongación QT	INR	17	
Inhibidores de la histona desacetilasa	Depsipeptide	Prolongación QT	INR	21	
	Vorinostat	Prolongación QT	3,5-6%	22	
	Panobinostat	Prolongación QT	6-33%	23	
	Romidepsin	TPS/FA	1-10%	61	MS: 1-10%

Tabla 9.1. Continuación

Antimetabolitos	5-fluorouracilo	Prolongación QT	INR	24,25,26	Habitualmente secundario a isquemia
		FA	6,6	27	
		EV, ESV,	RC	24,25,27,28	
		Bradicardia sinusal			
		TV/FV	1,1-2,6	27,29	
		TV/FV	2,1	30	
		Prolongación QT	>10%		
		FA	1-10%		
		TS/BS	1-10%		
		Gemcitabina	FA/AA	31,32,33	
Agentes alquilantes	Cisplatino	Clofarabina	FA	62	Combinado con citarabina
Agentes alquilantes	Cisplatino	Bradic. sinusal, BAV, TV	Raro	34	Intrapericárdico mayor incidencia Solo Intrapericárdico
		Bradicardia sinusal	Frecuente	35	
Agentes alquilantes	Cisplatino	Bradicardia sinusal, TPS, FA	RC	36	MS informe de caso TS >10%
			12-32%	37,38,39,40	
Agentes alquilantes	Cisplatino	TVNS	8	40	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	FA	6,6-8,3	41,42	MS informe de caso TS >10%
		Busulfán	FA	1-10%	
Agentes alquilantes	Cisplatino	FA	INR	43	MS informe de caso TS >10%
		FA/AA, ESV, TPS, EV, TV, FV	RC	43,44,45	
Agentes alquilantes	Cisplatino	Bradicardia sinusal	27	46,47	MS informe de caso TS >10%
		BAV, TV	RC		
		FA	1-10%		
Agentes alquilantes	Cisplatino	FA, TA, EV, TV, Prolong QT	0,7	48	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	TPS	11	49	MS informe de caso TS >10%
		FA, EV	4,3-8%	49,50	
		TVNS, TV	0,2-1%	49,50	
Agentes alquilantes	Cisplatino	TPS	10-20%		MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%
Agentes alquilantes	Cisplatino	Prolongación QT	INR	51	MS informe de caso TS >10%

Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Grave	Grado 4 Muy grave	Grado 5 Muerte
QTc mayor 450-470 ms	QTc entre 470 y 500 ms o mayor de 60 ms del basal	QTc mayor de 500 ms. Asintomático	QTc mayor de 500 ms. Sintomático (p.ej., síncope, insuficiencia cardíaca, hipotensión, shock, arritmia)	Muerte
				
• Monitorización ECG • Evaluar electrolitos y medicación concomitante • Mantener tratamiento oncológico • Reducir monitoreo electrocardiográfico solo si no progresa la prolongación del QTc	• Monitoreo ECG • Internación • Suspender tratamiento oncológico • Evaluar electrolitos y medicación concomitante • ECG seriado hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms Si resuelve, lo ideal es cambiar droga. En casos excepcionales se podrá reiniciar bajo estricto monitoreo consensuado con oncólogo	• Monitoreo ECG • Internación en UCI • Suspender tratamiento oncológico • Evaluar electrolitos y medicación concomitante • ECG horario hasta que el QTc sea menor de 470 m o disminuya 30 ms		

Fig. 1. Clasificación y manejo de la prolongación del QTc secundario a antineoplásicos

Recomendaciones (Tabla 2)

- Recomendamos que a todo paciente que inicie tratamiento quimioterápico con drogas potencialmente cardiotoxicas se le efectúe un ECG inicial para detectar la presencia de arritmias y evaluar su QTc basal. El ECG se debe repetir cada dos meses mientras dure el tratamiento (I nivel de evidencia C).
- Recomendamos la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular aguda utilizando drogas IC vía oral, amiodarona o verapamilo intravenosa, en ausencia de cardiopatía estructural, o amiodarona intravenosa si existe cardiopatía estructural (I nivel de evidencia A).
- Recomendamos la cardioversión eléctrica de la fibrilación auricular de alta respuesta ventricular que presente isquemia miocárdica, hipotensión o insuficiencia cardíaca congestiva sin respuesta inmediata al tratamiento farmacológico (I nivel de evidencia C).
- Recomendamos el uso de betabloqueantes o bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) para el control de la frecuencia cardíaca de la fibrilación auricular (I nivel de evidencia C).
- Para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular crónica recomendamos la utilización de heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales según puntaje (*score*) CHA₂DS₂ o CHA₂DS₂-VASc (I nivel de evidencia C).
- Recomendamos la colocación de marcapasos definitivo en pacientes que desarrollen bloqueo auriculoventricular completo, en los cuales debe continuarse el tratamiento oncológico (I nivel de evidencia C).
- En pacientes con QTc prolongado > 450 ms recomendamos ECG seriado, evaluación de electrolitos y medicación concomitante y mantener el tratamiento oncológico (I nivel de evidencia C).
- En pacientes con QTc prolongado > 500 ms, asintomáticos, recomendamos su internación en área de cuidados intensivos, suspensión del tratamiento oncológico, monitoreo ECG continuo, evaluación de electrolitos y medicación concomitante, y ECG seriado hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms. Solo sugerimos reiniciar el tratamiento oncológico con el mismo fármaco en casos excepcionales en los cuales no pueda sustituirse el antineoplásico causal de la prolongación del QTc (I nivel de evidencia C).
- En pacientes con QTc prolongado > 500 ms, sintomáticos o con muerte súbita, recomendamos su internación en área de cuidados intensivos, suspensión del tratamiento oncológico, monitoreo ECG continuo, evaluación de electrolitos y medicación concomitante, y ECG horario hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms. Sugerimos no reiniciar el tratamiento oncológico con el fármaco causante de la prolongación del QTc (I nivel de evidencia C).

Tabla 9.2 Recomendaciones para el manejo de pacientes oncológicos con arritmias y QT prolongado

Indicación	Clase	Nivel de evidencia
– Recomendamos que a todo paciente que inicie tratamiento quimioterápico con drogas potencialmente cardiotoxícas se le efectúe un ECG inicial para detectar la presencia de arritmias y evaluar su QTc basal. El ECG se debe repetir cada dos meses mientras dure el tratamiento	I	C
– Recomendamos la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular aguda utilizando drogas IC vía oral, amiodarona o verapamil intravenosa, en ausencia de cardiopatía estructural o amiodarona intravenosa si existe cardiopatía estructural	I	A
– Recomendamos la cardioversión eléctrica de la fibrilación auricular de alta respuesta ventricular que presente isquemia miocárdica, hipotensión o insuficiencia cardíaca congestiva sin respuesta inmediata al tratamiento farmacológico	I	C
– Recomendamos el uso de betabloqueantes o bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) para el control de la frecuencia cardíaca de la fibrilación auricular	I	C
– Para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular crónica recomendamos la utilización de heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales según puntaje (score) CHA2S2VASc	I	C
– Recomendamos la colocación de marcapasos definitivo en pacientes que desarrollen bloqueo auriculoventricular completo, en los cuales debe continuarse el tratamiento oncológico	I	C
– En pacientes con QTc prolongado >450 mseg, recomendamos ECG seriado, evaluación de electrolitos y medicación concomitante y mantener el tratamiento	I	C
– En pacientes con QTc prolongado > 500 ms, asintomáticos, recomendamos su internación en área de cuidados intensivos, suspensión del tratamiento oncológico, monitoreo ECG continuo, evaluación de electrolitos y medicación concomitante, y ECG seriado hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms. Solo sugerimos reiniciar el tratamiento oncológico con el mismo fármaco en casos excepcionales en los cuales no pueda sustituirse el antineoplásico causante de la prolongación del QTc	I	C
– En pacientes con QTc prolongado > 500 ms, sintomáticos o con muerte súbita, recomendamos su internación en área de cuidados intensivos, suspensión del tratamiento oncológico, monitoreo ECG continuo, evaluación de electrolitos y medicación concomitante y ECG horario hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms. Sugerimos no reiniciar el tratamiento oncológico con el fármaco causante de la prolongación del QTc	I	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Hersh MR, Linn W, Kuhn JG, Von Hoff DD. Electrocardiographic monitoring of patients receiving phase I cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1986;70:349-52.
2. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother* 2003;37:194-205.
3. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003;1:194-205.
4. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron) on 29/6/2012.
5. Huan SY, Yang CH, Chen YC. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy. *Leuk Lymphoma* 2000;38:283-93.
6. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Garl S, Varshneya N, Lucariello R, Wiernik PH. Cardiac monitoring of patients receiving arsenic trioxide therapy. *Br J Haematol* 2004;124:610-7.
7. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-15.
8. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, Jantunen E, Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 1999;245:359-64.
9. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J* 2007;100:262-5.
10. Dindogru A, Barcos M, Henderson ES, Wallace HJ Jr. Electrocardiographic changes following adriamycin treatment. *Med Pediatr Oncol* 1978;5:65-71.
11. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
12. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Petrini M, et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother* 2005;59:541-4.
13. Liu XK, Katchman A, Ebert SN, Woosley RL. The antiestrogen tamoxifen blocks the delayed rectifier potassium current, I_{Kr} , in rabbit ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:877-83.
14. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (taxol). *Semin Oncol* 1993;20:1-15.
15. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Ettinger DS, Armstrong DK et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989;111:273-9.

16. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;29:117-30.
17. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362-71.
18. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
19. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
20. Arai Y, Tadokoro J, Mitani K. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2005;78:317-8.
21. Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ, Steinberg SM, Liewehr DJ, Rosing DR, et al. Cardiac studies in patients treated with depsiptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3762-73.
22. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(21):3109-15.
23. Zhang L, Leibold D, Masson E, Laird G, Cooper MR, Prince HM. Clinically relevant QTc prolongation is not associated with current dose schedules of LBH589 (panobinostat). *J Clin Oncol* 2008;26:332-3.
24. Yilmaz U, Oztup I, Ciloglu A, Okan T, Tekin U, Yaren A et al. 5-Fluorouracil increases the number and complexity of premature complexes in the heart: a prospective study using ambulatory ECG monitoring. *Int J Clin Pract* 2007;61:795-801.
25. Aziz SA, Tramboo NA, Mohi-ud-Din K, Iqbal K, Jalal S, Ahmad M. Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:377-8.
27. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol* 1988;13:41-6.
26. Hrovatin E, Viel E, Lestuzzi C, Tartuferi L, Zardo F, Brieda M, et al. Severe ventricular dysrhythmias and silent ischemia during infusion of the antimetabolite 5-fluorouracil and cisplatin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:637-40.
28. Talapatra K, Rajesh I, Rajesh B, Selvamani B, Subhashini J. Transient asymptomatic bradycardia in patients on infusional 5-fluorouracil. *J Cancer Res Ther* 2007;3:169-71.
29. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
30. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
31. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine -vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer* 2001;31:277-84.
32. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Kocijancic I, Segedin B, Vrankar M. Phase I-II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for advanced non small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2005;16:1129-34.
33. Ferrari D, Carbone C, Codeca C, Fumagalli L, Gilardi L, Marussi D et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs* 2006;17:359-61.
34. Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP, Hoffken K. Severe non-haematological toxicity after treatment with gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:637-40.
35. Cil T, Kaplan MA, Altintas A, Pasa S, Isikdogan A. Cytosine-arabioside induced bradycardia in patient with non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1247-9.
36. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platogiannis DN, Moldovan L, Barbetakis NG, Katseas GP. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:324-9.
37. Lara PN Jr, Mack PC, Synold T, Frankel P, Longmate J, Gumerlock PH, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor UCN-01 plus cisplatin in advanced solid tumors: a California cancer consortium phase I pharmacokinetic and molecular correlative trial. *Clin Cancer Res* 2005;11:4444-50.
38. Canobbio L, Fassio T, Gasparini G, Caruso G, Barzan L, Comoretto R, et al. Cardiac arrhythmia: possible complication from treatment with cisplatin. *Tumori* 1986;72:201-4.
39. Hashimi LA, Khalyil MF, Salem PA. Supraventricular tachycardia. A probable complication of platinum treatment. *Oncology* 1984;41:174-5.
31. Altundag O, Celik I, Kars A. Recurrent asymptomatic bradycardia episodes after cisplatin infusion. *Ann Pharmacother* 2001;35:641-2.
40. Tomkowski WZ, Wniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004;12:53-7.
41. Moreau P, Milpied N, Mahe B, Juge-Morineau N, Rapp MJ, Bataille R, et al. Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1003-6.
42. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, Adams VR, Badros A, Brunner J, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:473-83.
43. Ifran A, Kaptan K, Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *Am J Hematol* 2005;80:247.
44. Muller L, Kramm CM, Lawrenz W, Schmidt KG, Wessalowski R. Recurrent atrial ectopic tachycardia following chemotherapy with ifosfamide. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:307-11.
45. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118:31-6.
46. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002;56:4-12.
47. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer SM, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17:775-9.
48. Weiss RB, Grillo-Lopez AJ, Marsoni S, Posada JG Jr, Hess F, Ross BJ. Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol* 1986;4:918-28.
49. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 1989;7:486-98.
50. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, Tucker E, Bonow RO, Ognibene FP, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol* 1989;7:7-20.
51. Morganroth J, RR Shah and JW Scott. Evaluation and Management of Cardiac Safety Using the Electrocardiogram in Oncology Clinical Trials: Focus on Cardiac Repolarization (QTc Interval). *Clinical pharmacology & Therapeutics* 2010;87:2.
52. Buza V, Rajagopalan B, Curtis A. Cancer treatment-induced arrhythmias. Focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;8:1-0.
53. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016;128:138-40.
54. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic dif-

ferentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:897-905.

55. Larson RA, Hochhaus A, Saglio G, Rosti G, Lopez JL, Stenke L, et al. Cardiac safety profile of imatinib and nilotinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): results from ENESTnd. *Blood*. 2010;116:2291.

56. Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther* 2007;29:2289-308.

57. Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, Sturm-Pellanda C, Ruf T, Bordogna W, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:559-68.

58. Tartarone A, Gallucci G, Lazzari C, Lerose R, Lombardi L, Aieta M. Crizotinib-induced cardiotoxicity: the importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncol* 2015;11:2043-8.

59. Necitumumab. FDA package insert. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125547s000lbl.pdf. Accessed May 2, 2017.

60. Kordelas L, Bauer S, Schuler M, Beelen DW, Gauler TC. Successful resuscitation of a patient with ventricular fibrillation due to hypomagnesemia under cetuximab therapy. *Tumor Diagnostik & Therapie* 2014;35:25-7.

61. Shah MH, Binkley P, Chan K, Xiao J, Arbogast D, Collamore M, et al. Cardiotoxicity of histone deacetylase inhibitor depsipeptide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12:3997-4003.

62. Buchholz S, Dammann E, Stadler M, Krauter J, Beutel G, Trummer A, et al. Cytoreductive treatment with clofarabine/ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2012;88:52-60.

63. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761.

64. Bronte E, Bronte G, Novo G, Bronte F, Bavetta MG, Lo Re G, et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget* 2015; 6: 35589-601.

Abreviaturas

BS Bradicardia sinusal
EV Extrasístole ventricular
ESV Extrasístole auricular
FA Fibrilación auricular
FV Fibrilación ventricular

MS Muerte súbita
QTc Intervalo QT corregido
TPS Taquicardia supraventricular
TS Taquicardia sinusal
TV Taquicardia ventricular

10. VALVULOPATIAS

La prevalencia de enfermedad valvular debido a radioterapia oscila entre el 2 al 37% en el tratamiento del linfoma de Hodgkin y el 0,5 al 4,2% en el tratamiento del cáncer de mama (1). Sin embargo, con los esquemas actuales con dosis inferiores a 30 Gy, el riesgo a 30 años es del 1,4% (2). La radiación desencadena la acción de factores de crecimiento fibrogenético y osteogenético, provocando fibrosis focal y difusa y engrosamiento y calcificación que puede comprometer la válvula aórtica, la raíz de la aorta ascendente y las valvas mitrales y el anillo, lesionando la región basal y media pero preservando los bordes de las valvas (3, 4). Generalmente hay un período de latencia de más de 10 años (1). Otras causas de compromiso valvular pueden ser la endocarditis en pacientes inmunocomprometidos y la insuficiencia mitral secundaria a la dilatación y disfunción ventricular izquierda. El seguimiento ecocardiográfico de pacientes a largo plazo permitiría detectar el desarrollo de estas lesiones (5, 6). El tratamiento puede requerir cirugía valvular con riesgo aumentado por la posible presencia de fibrosis mediastinal, o bien un implante aórtico transcáteter (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gural DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation induced valvular heart disease. *Heart* 2016;102: 269-76.
2. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv008.
3. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-7.
4. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am J Cardiol* 2003;92:226-30.
5. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2319-28.
6. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063-93.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.

11. AFECCIÓN PERICÁRDICA

La pericarditis aguda es poco frecuente, tiene una incidencia del 2-5% y, en general, ocurre durante la quimioterapia con antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina, busulfán y bleomicina, o bien radioterapia (1).

El tratamiento se basa en las guías de enfermedades del pericardio e incluye antiinflamatorios no esteroides y colchicina, reservando la pericardiocentesis y/o ventana pericárdica para derrames pericárdicos severos con compromiso hemodinámico. El taponamiento cardíaco es infrecuente.

La resolución espontánea del derrame pericárdico puede tardar hasta 2 años. (2, 3).

Las formas crónicas (pericarditis crónica, constrictiva o derrame pleural crónico generalmente asintomático) se presentan hasta en un 2,5% de los pacientes y se asocian a dosis altas de radiación (> 30 Gy) y al porcentaje de área cardíaca involucrada (> 30%) (4-7).

El desarrollo de pericarditis constrictiva (4-20%) es dependiente de la dosis de radioterapia recibida, y además está en relación con la presencia de derrame pericárdico en la fase aguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
2. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721-40.
3. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:474-86.
4. Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease. An analysis of technique, tumor eradication, and complications. *Cancer* 1976;37:2813-25.
5. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S77-85.
6. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol* 2017;35:1387-94.
7. Arjun K, Ghosh, Tom Crake, Charlotte Manisty, Mark Westwood Pericardial Disease in Cancer Patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:60.

12. HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A CARDIOTOXICIDAD

La hipertensión pulmonar (HP) se presenta ocasionalmente en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico o radioterápico o a ambos, complicando su evolución. Según las guías europeas y el último Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, se define hemodinámicamente la hipertensión pulmonar (HP) como la elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) con valores iguales o superiores a 25 mm Hg registrados por cateterismo cardíaco derecho (CCD) y con el paciente en reposo (1,2).

De acuerdo con las características clínicas y hemodinámicas, la HP puede clasificarse en cinco grupos:

Grupo 1: HP Idiopática, hereditaria, inducida por fármacos o toxinas, o asociada a enfermedad venoclusiva y/o hemangiomatosis pulmonar capilar, enfermedades del tejido conectivo o infecciones.

Grupo 2: secundaria a patología izquierda.

Grupo 3: secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia.

Grupo 4: asociada a tromboembolia y obstrucción vascular crónica.

Grupo 5: secundaria a mecanismos múltiples o desconocidos (1,2).

Las enfermedades oncológicas pueden elevar la presión pulmonar a través de diferentes mecanismos, ya sea directamente mediante mecanismos de obstrucción estructural de la vasculatura pulmonar, o bien, indirectamente, a través del estado de hipercoagulabilidad o toxicidad de los tratamientos, que generan elevación de la resistencia vascular pulmonar (3).

Fisiopatología: las causas más comunes de HP en pacientes oncológicos están relacionadas con la obstrucción o estrechamiento de la vasculatura pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico, y embolia pulmonar (grupo 4), seguida de HP y enfermedad venoclusiva generada por toxicidad del tratamiento (grupo 1) y, menos comúnmente, puede ser causada por tumores intravasculares, tales como tumores indiferenciados, leiomiomas, sarcoma de células espinales y rhabdomiomas (4) y compresión extrínseca maligna, provocada por tumores primarios o secundarios, especialmente linfoma, tumores mediastinales y cáncer de pulmón (5-8).

Los mecanismos fisiopatológicos suelen estar relacionados directamente con el estado protrombótico que presentan estos pacientes, generando tromboembolia, o bien indirectamente a través de microembolia tumoral (9), que a su vez desencadenaría un proceso de inflamación perivascular y remodelado vascular. Este puede ser generado por efecto directo de determinadas drogas oncológicas (10) o por efecto del tratamiento radiante. Implica proliferación de las células musculares lisas y de las células endoteliales, acompañada de ciertos cambios metabólicos sumados a la interacción con el sistema inmunitario generando cambios en las tres capas de la

pared del vaso (11-14). Estos mecanismos, en la HP asociada a ciertos tipos de cáncer pulmonar, responderían a los inhibidores de la fosfodiesterasa (15). Esta microangiopatía trombótica tiene una incidencia del 1,4-3,3% en autopsias y la mayoría de los casos están asociados a adenocarcinoma gástrico y, menos frecuentemente, de pulmón, esófago, hígado, colon, páncreas, vías urinarias, próstata y carcinomas de glándula paratiroides (16,17).

Diagnóstico: la mayoría de los signos y síntomas se relacionan con el deterioro de la función del ventrículo derecho (VD). Además del ECG, la radiografía de tórax y el laboratorio, el ecocardiograma es el paso inicial obligado para la evaluación del paciente con sospecha de HP. Se pueden incluir tres objetivos diferentes: detección de valores elevados de la PAP, evaluación funcional del VD y realización de un diagnóstico diferencial con el fin de detectar condiciones subyacentes. Sus desventajas incluyen la imposibilidad de calcular la PAP en caso de ausencia de regurgitación tricuspídea y la baja correlación entre este valor estimado y el valor medido por CCD.

Tanto la TAC (tomografía axial computarizada) como las TACAR (tomografía axial computarizada de alta resolución) orientan el diagnóstico en pacientes con sospecha de HP y contribuyen a identificar enfermedades involucradas en su fisiopatogenia.

La angiografía con contraste es útil para diagnosticar tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo y crónico recurrente, ya que pone en evidencia las obstrucciones e irregularidades de los vasos pulmonares. El centellograma ventilación/perfusión debe realizarse en la evaluación diagnóstica de HP a fin de descartar la etiología por tromboembolismo pulmonar crónico con una sensibilidad del 90-100%.

La angiografía pulmonar continúa siendo el procedimiento de referencia (patrón oro) para definir la anatomía vascular pulmonar y confirmar el diagnóstico de TEP crónico. Finalmente, cabe mencionar la resonancia magnética nuclear (RMN) como método fiable para valorar el ventrículo derecho, la valoración hemodinámica de la arteria pulmonar relacionada con la respuesta vasodilatadora aguda. La angiorresonancia puede ser utilizada en mujeres embarazadas y en pacientes con alergia al contraste yodado con sospecha de tromboembolismo.

El CCD (cateterismo derecho) permite confirmar el diagnóstico de HP, distinguir si la etiología es precapilar o poscapilar, evaluar la gravedad hemodinámica y realizar la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda.

HP secundaria a quimioterapia: la cardiotoxicidad por quimioterápicos es una importante complicación en el tratamiento del cáncer. El daño causado puede ser irreversible (relacionado con pérdida celular), o bien reversible (relacionado con la alteración de alguna proteína celular de la estructura mitocondrial) (18).

Los fármacos más comúnmente involucrados son: dasatinib, ciclofosfamida, bortezomib, carfilzomib e interferón.

El inhibidor de la tirosina quinasa, dasatinib, se usa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Es el único fármaco del grupo del cual se ha informado aumento de la presión pulmonar. Si bien su mecanismo se desconoce, se cree asociado a una reacción inmunológica secundaria o posible proliferación endotelial y de células lisas, desproporcionadamente causadas por inhibición de la SCR quinasa (19). La incidencia de HP oscila entre 0,12 y 12 % y se puede manifestar entre 2 y 48 meses luego del inicio de la terapia. Puede ser reversible con la suspensión del tratamiento aunque sin recuperación absoluta (20-22).

Agentes alquilantes: el desarrollo de enfermedad venooclusiva se ha observado en algunos pacientes tratados con estos fármacos ante tumores sólidos y trastornos hematológicos. De ellos, la ciclofosfamida, la mitomicina y el cisplatino son los más destacados. La mitomicina genera HP por medio de proliferación del endotelio microvascular (23-24).

Inhibidores de la proteasa: la ubiquitin proteasa interviene en numerosos mecanismos de apoptosis y reparación de ADN. La disfunción de esta enzima lleva a un desequilibrio en la síntesis de proteínas y puede generar diferentes enfermedades, incluso malignas. El bortezomib, el inhibidor de primera generación, tiene efectos encontrados en cuanto al desarrollo de HP (25-26). En cambio, el carfilzomib, inhibidor de segunda generación, usado en el mieloma múltiple refractario, es reconocido como causante de importante toxicidad cardiovascular, incluida la generación de HP. Se desarrolla a poco de comenzar el tratamiento y es reversible con su cesación. El mecanismo estaría relacionado con efectos adversos vasculares, secundarios a daño endotelial, que alteran los mecanismos de relajación y vasoespasmo (27).

El interferón alfa se ha asociado raramente a HP, y esto se debería a un aumento de los niveles de endotelina 1, la cual es un importante modulador en su patogénesis (28,29). La HP puede aparecer hasta tres años después de iniciado el tratamiento. Su discontinuación ayuda a evitar la progresión, pero en muchos casos se hace necesario el uso de vasodilatadores (30).

La bleomicina es un antibiótico empleado en el tratamiento de linfoma de Hodgkin y tumores de células germinales. El desarrollo de HP con esta droga es infrecuente y estaría mediado por desarrollo de enfermedad venooclusiva (31).

La gemcitabina está indicada en el tratamiento de diferentes tumores sólidos, o en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer de pulmón, vesícula y mama. Raramente produce HP y esta es mediada por mecanismo venooclusivo (32,33).

En cuanto a la radioterapia, si bien hay una serie de efectos adversos relacionados, sobre todo en caso de linfoma y tumores de mama y pulmón, con el advenimiento de las nuevas técnicas de radiación, este daño se ha minimizado enormemente. Así, la HP es una rara complicación de este tratamiento. El mecanismo sería una lesión vascular por radiación que lleva al remodelado y la obliteración, y raramente secundaria a enfermedad venooclusiva (34). Es importante tener en cuenta el desarrollo de disnea y signos de HP en pacientes sometidos a radiación hasta 20-30 años previos.

Trasplante de células madre: la HP es una complicación importante. Si bien la incidencia no es alta, la morbilidad resulta muy elevada (55% de los afectados). El mecanismo no se conoce pero se presume debido a engrosamiento intimal e hipertrofia de la pared arterial (81,35). La presentación clínica es inespecífica y no tiene diferencia con otras causas de HP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión pulmonar. Rev Argent Cardiol 2017;85.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2016;37:67-119.
3. Loma Al-Mansouri, Firas Al-Obaidi. Insights into etiological factors of pulmonary hypertension in cancer patients. NOWOTWORY J Oncol 2017;67:236-42.
4. Blackmon SH, Rice DC, Correa AM, Mehran R, Putnam JB, Smythe WR, et al. Management of primary pulmonary artery sarcomas. Ann Thorac Surg 2009;87:977-84.
5. Müller-Hülsbeck S, Bewig B, Schwarzenberg H, Heller M. Percutaneous placement of a self-expandable stent for treatment of a malignant pulmonary artery stenosis. Br J Radiol 1998;71:785-7.
6. Hirota S, Matsumoto S, Yoshikawa T. Stent placement for malignant pulmonary artery stricture. Cardiovasc Intervent Radiol 2000;23:242-4.
7. Gutzeit A, Koch S, Meier UR, Zollikofer Ch. Stent implantation for malignant pulmonary artery stenosis in a metastasizing non-small cell bronchial carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31Suppl 2: S149-52.
8. Robinson T, Lynch J, Grech E. Non-Hodgkin's lymphoma causing extrinsic pulmonary artery compression. Eur J Echocardiogr 2008;9:577-8.
9. Pinckard JK, Wick MR. Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy: review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. Ann Diagn Pathol 2000;4:154-7.
10. Pinckard JK, Wick MR. Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy: review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. Ann Diagn Pathol 2000;4:154-7.
11. Adnot S, Eddahibi S. Lessons from oncology to understand and treat pulmonary hypertension. Int J Clin Pract Suppl 2007;158:19-25.
12. Sakao S, Tatsumi K. Vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: multiple cancer-like pathways and possible treatment modalities. Int J Cardiol 2011;147: 4-12.
13. Guignabert L, Tu L, Le Hir M, Ricard N, Sattler C, Seferian A, et al. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer. Eur Respir Rev 2013;22:543-51.
14. Guignabert C, Dorfmüller P. Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:551-9.
15. Pullamsetti SS, Kojonazarov B, Storn S, Gall H, Salazar Y, Wolf J, et al. Lung cancer-associated pulmonary hypertension: Role of microenvironmental inflammation based on tumor cell-immune cell cross-talk. Sci. Transl Med pii: eaai9048 2017;9. pii: eaai9048
16. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. Intern Med 2013;52:1317-23.
17. Von Herbay A, Illes A, Waldherr R. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. Cancer 1990;66:587-92.
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. ESMO Guidelines Working Group Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7): vii155-166.
19. Keskin D, Sadri S, Eskazan AE. Dasatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: patient selection and special considerations. Drug Des Devel Ther 2016;10:3355-61.
20. Montani D, Bergot E, Gunther S, Ryan AE. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012;125:2128-37.
21. Ozgur Yurttas N, Sadri S, Keskin D. Real-life data and a single center experience on dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. Blood 2015;126:4037.
22. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. Am J Hematol 2015; 90:1060-4.
23. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmüller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. Am J Pathol 2015;185:356-71.
24. Perros F, Günther S, Ranchoux B, Godinas L, Antigny F, Chaumais MC, et al. Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease: evidence from human disease and animal models. Circulation 2015;132:834-47.
25. Kim SY, Lee JH, Huh JW, Kim HJ, Park MK, Ro JY, et al. Bortezomib alleviates experimental pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol 2012;47:698-708.
26. Zhang J, Lu W, Chen Y, Jiang Q, Yang K, Li M, et al. Bortezomib alleviates experimental pulmonary hypertension by regulating intracellular calcium homeostasis in PSMCs. Am J Physiol Cell Physiol 2016;311:C482-497.
27. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: A review. JAMA Oncol 2017;3:980-8.
28. Bomans P, Chaumais MC. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon therapy: a population-based study. Multidiscip Respir Med 2017;12:1.
29. George PM, Oliver E, Dorfmüller P, Curry JL. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension. Cir Res 2014;114:677-88.
30. Savale L, Chaumais MC, Sitbon O, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Eur Respir J 2014;44:1627-34.
31. Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. Arch Toxicol 1991;65: 81-94.
32. Vansteenkiste JF, Bomans P, Verbeken EK, Nackaerts KL, Demedts MG. Fatal pulmonary venoocclusive disease possibly related to gemcitabine. Lung Cancer 2001;31:83-5.
33. Turco C, Jary M, Kim S, Molteni M, Degano B, Manzoni P, et al. CGemcitabine-induced pulmonary toxicity: A case report of pulmonary veno-occlusive disease. Clin Med Insights Oncol 2015;9:75-9.
34. Ghobadi G, Bartelds B, van der Veen SJ. Lung irradiation induces pulmonary vascular remodelling resembling pulmonary arterial hypertension. Thorax 2012;67:334-41.
35. Grigg A, Buchanan M, Whitford H. Late-onset pulmonary arterial hypertension in association with graft-versus-host disease after allogeneic stem-cell transplantation. Am J Hematol 2005;80:38-42.
36. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D42-50.